

布拉格靶向治疗挽救 HER-2 阳性晚期难治性实
体瘤的临床多中心研究
(布拉格治疗 3.0 研究)

版本号:1.1

版本日期:2021 年 10 月 14 日

组长单位: 苏州大学附属第二医院

研究中心名称: 苏州大学附属第二医院放疗科

患者姓名缩写:

患者研究编号:

患者联系电话:

患者联系地址:

知情同意书·知情告知页

受试者告知书

亲爱的先生/女士：

由于您是一位晚期实体肿瘤患者，且可能符合《布拉格靶向治疗挽救 HER-2 阳性晚期难治性实体瘤的临床多中心研究（布拉格治疗 3.0 研究）》的入组条件，因此我们邀请您参加本研究。本着自愿的原则，您可以选择参加或者不参加本研究。假如您选择不参加本研究，您的医疗待遇与权益不会受到任何影响。

在您自愿同意参加这项研究之前，阅读并理解这份知情同意书对您来说十分重要。因为这份文件向您说明了这项研究的目的、步骤，这项研究可能给您带来的益处，您可能会遇到什么风险；这份文件还向您说明了参加这项研究过程中应该承担的义务以及注意事项。本知情同意书一式两份，如果您参加本研究，您可以就有关问题咨询您的研究医生，在充分理解后，您和您的研究医生将共同签署这份知情同意书，并且您将获得其中的一份。

1、研究目的

探索 RC48-ADC 联合“布拉格”方案治疗 HER-2 阳性的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性。

2、研究背景

布拉格研究是一项注册临床试验（注册号：ChiCTR1900026175），通过使用 PD-1 抑制剂、放射治疗和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）的三联治疗来挽救一线化疗失败的晚期实体瘤患者。源于 PD-1 inhibitor, Radiotherapy and GM-CSF 的首字母组合为 PRaG（布拉格），为此该治疗方案被命名为“布拉格治疗”。布拉格系列研究的成功引起了国内外相关领域专家的关注，2020 年布拉格 1.0 研究被席思科（CSCO）基金会评选为肿瘤诊疗“黑科技”。布拉格研究中发现：布拉格治疗的疗效与 T 淋巴细胞的数量与功能密切相关，而细胞因子白介素-2 对 T 细胞的增殖、分化和存活至关重要。为进一步提高疗效，决定在布拉格治疗的基础上增加白介素-2 的运用，即：布拉格 2.0 研究（临床试验注册号：

NCT04892498), 目前在全国二十几家单位推广成功, 2021 年布拉格 2.0 研究也被席思科 (CSCO) 基金会评选为肿瘤诊疗“黑科技”。目前, 布拉格治疗对晚期实体肿瘤患者显示出较好的疗效与安全性, 其疾病控制率约 50%, 为了进一步提高布拉格治疗疗效, 针对 HER-2 阳性的肿瘤患者, 联合 RC-48 ADC 治疗, 是否能更进一步改善患者的 ORR、PFS 以及 OS, 即布拉格 3.0 研究。

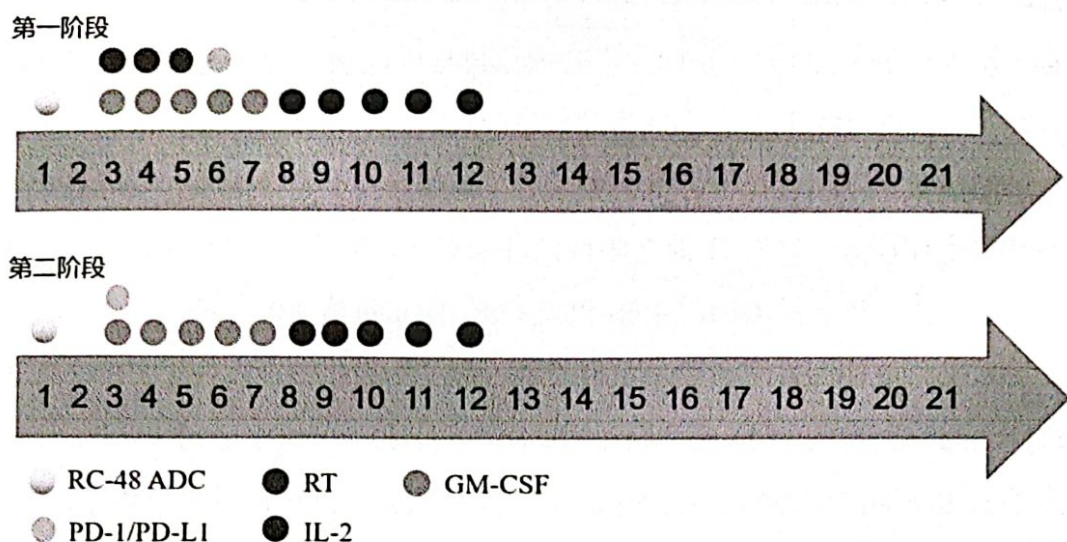
本课题组使用维迪西妥单抗联合布拉格 2.0 治疗成功挑战了 HER2 低表达转移性乳腺癌和胃癌, 其结果发表在 2021 年 7 月 29 日的中国医学论坛报, 为 HER2 阳性表达晚期实体肿瘤患者治疗提供了参考依据; 维迪西妥单抗以精准、强效、安全等临床优势可能成为一种潜在的 HER2 阳性晚期实体瘤的理想治疗手段。

3、受试者的数量与研究的预计持续时间

本研究预计共纳入 55 例受试者, 这项研究预期持续 3.5 年。

4、研究设计

入组患者第一天给予 RC-48 ADC 2.0mg/kg d1 静脉注射; 结束后 48h 予以大分割放疗 10-24Gy/5-8Gy/2-3f; 放疗当日开始使用 GM-CSF (特尔立) 200ug 皮下连续注射 5 天; 放疗结束后一周内使用 PD-1 抑制剂; GM-CSF 结束后 24 小时后使用 IL-2 (泉奇) 200 万 IU 皮下连续注射 5 天, 每 21 天为一周期。RC-48 ADC 联合放疗及 PD-1/PD-L1 抑制剂序贯 GM-CSF、IL-2 治疗 ≥ 2 周期; 后使用 RC-48 ADC 及 PD-1/PD-L1 抑制剂序贯 GM-CSF、IL-2 维持, RC-48 ADC、GM-CSF、IL-2 治疗使用满 6 周期后, 可使用 PD-1/PD-L1 抑制剂单药维持直至进展, 具体研究流程见下图。



注：第一阶段≥2周期

第一阶段+第二阶段≥6周期

5、研究过程

本研究将采集您在常规临床诊疗中产生的医疗信息数据资料并进行分析，评价两种方案在治疗过程中的安全性和有效性。如果您同意参与这项研究，我们将对每位受试者进行编号，建立病历档案。

为了判定您能否合格入选研究（筛选），（入组标准：1.年龄≥18岁；2.入组患者须符合复发或转移的晚期实体恶性肿瘤，有明确的病理诊断报告或病史，且病理显示 HER-2 阳性(IHC 1+, 2+或 3+)，指南无明确推荐的标准治疗方案或无法耐受标准治疗方案及患者因个人意愿明确拒绝行标准治疗者，并有明确的可测量的转移病灶；3.近 6 个月内未发生过充血性心力衰竭、不稳定心绞痛、不稳定心律失常；4.患者活动状态评分以美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分法为 0-3 分，预期寿命评估≥3 个月；5.既往无严重的造血功能、心、肺、肝、肾功能异常和免疫缺陷；6.入组前 1 周，T 淋巴细胞绝对值≥0.5 倍正常值下限，中性粒细胞≥ $2.0 \times 10^9/L$ ；AST 及 ALT≤3.0 倍正常值上限（肝癌/肝转移癌者≤5.0 倍正常值上限）；肌酐≤3.0 倍正常值上限；7.患者必须具备理解及自愿签署知情同意书的能力。）需要您配合完成以下事项：开始治疗前 2 周内要收集签署知情同意书，收集人口统计学资料并做 CT 或 MRI 等相关影像学检查。开始治疗前 1 周内检查心电图。治疗前 7 天内医生将收集您的病史（包括既往治疗史、手术史等），测量您的生命体征，并进行体格检查、

ECOG PS 评分、生活质量评分。您需要配合完成以下化验：血、尿、粪常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、凝血功能、肿瘤指标、甲状腺功能、糖化血红蛋白、淋巴细胞免疫分析。必要时检查胸片、胃镜、心脏彩超。如果您是育龄期女性，还需要进行妊娠检查以排除妊娠的可能。为了寻找新的评价疗效指标，在治疗前及治疗后我们还需留取您约每次 5ML 的外周血液做分子学检测，这个检测仅为研究使用，我们不为您提供检测报告。

经过筛选如果您符合要求，将接受以下方案的治疗：

入组患者予 RC-48 ADC 2.0mg/kg d1 静脉注射；用完 RC-48 ADC 后 48h 予以大分割放疗 10-24Gy/5-8Gy/2-3f；放疗当日开始使用 GM-CSF（特尔立）200ug 皮下注射 Qd*5 天；放疗结束后一周内使用 PD-1 抑制剂；GM-CSF 结束后 24 小时后使用 IL-2（泉奇）200 万 IU 皮下注射 Qd*5 天，每 21 天为一周期。RC-48 ADC 联合放疗及 PD-1/PD-L1 抑制剂序贯 GM-CSF、IL-2 治疗≥2 周期；后使用 RC-48 ADC 及 PD-1/PD-L1 抑制剂序贯 GM-CSF、IL-2 维持，RC-48 ADC、GM-CSF、IL-2 治疗使用满 6 周期后，可使用 PD-1/PD-L1 抑制剂单药维持直至进展。

治疗 2-3 周期期间，每 21 天行检查：血、尿、粪常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、凝血功能、肿瘤指标、甲状腺功能、糖化血红蛋白、淋巴细胞免疫分析、血清 Th1/Th2/Th17 细胞因子，心电图，必要时检查胸片、胃镜、心脏彩超。

治疗开始后每 6 周行 CT/MR/PET-CT 评估病情。

- 生命体征：心率、呼吸频率、体温、血压。每周一次。
- 体格检查：头面部、皮肤系统、淋巴结、眼部、耳鼻喉部、口腔、呼吸系统、心血管系统、腹部、生殖泌尿系统、肌肉骨骼、神经系统和精神状态。每周期期末一次。
- 血压监测：血压在放疗期间、放疗结束后四周，以及第一周期每周至少检测血压3次，若血压异常，则每天跟踪检测；若血压正常则从第二周期开始，每周检测血压2次。血压监测由患者自己完成，并且记录在患者日记卡中。每次随访时，由研究者再对血压测量一次。每次血压测量时，测量前30分钟内禁止吸烟和饮咖啡，至少安静休息10分钟，测量时取坐位，肘部置于与心脏同一水平，每次血压测量均取同侧测量。

- 血常规：血红蛋白、红细胞、白细胞、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数。入组后患者每周查一次。
- 尿常规：尿蛋白、尿糖、尿潜血（尿红细胞、白细胞）、尿酸碱度以及尿酮体；如果半定量方法显示蛋白 $\geq 2+$ （如，尿试纸），则进行24小时尿蛋白定量检查。每3周查一次。
- 血生化：总胆红素、结合胆红素、ALT、AST、AKP、 γ -GT、总蛋白、白蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、血糖、甘油三酯、胆固醇、血脂肪酶、血淀粉酶、钾、钠、氯、钙、磷。治疗前及治疗后每3周验一次，若有异常者需每周验一次。
- 大便常规：隐血。每三周验一次。
- 凝血功能：PT、APTT、TT、Fbg。每三周验一次。
- 甲状腺功能：治疗前及每周周期期末一次。如有异常，随时就医。必要时需行甲状腺B超检查。
- 糖化血红蛋白：治疗前及每2月检查一次。
- 心电图：12导联心电图检查。每三周验一次。
 - ✧ 如有异常，随时就医。如出现心前区疼痛、心悸等症状，应立即检查心电图，同时加做心肌酶谱；对有显著临床意义的心电图异常需补充检查心脏彩超（LVEF）。
- 影像学检查：应该使用与基线同样的评估方法和技术（扫描的层厚、造影剂的使用等）来描述和评估病灶特征。
 - ✧ 治疗前1后内有CT或MRI检查，治疗开始3周期（6周后）CT或MRI或PET-CT检查，进行肿瘤评价，影像学检查时间表允许的窗口期为 ± 7 天；治疗开始6周后对骨病灶（如基线期存在）检查一次，若怀疑有进展时，过3周后需再次复查。若无进展，则每6周检查一次。
 - ✧ 在怀疑疾病进展（如症状恶化）可进行计划外的影像学检查。
 - ✧ 若疗效达CR、PR，受试者须在首次评价后4周进行复查确认。
- 生活质量评分：应由研究者提问，受试者以回答形式完成，治疗前及每3周治疗时评估，如有异常，随时就医。
- 肿瘤标记物：治疗前及每周周期期末一次。如有异常，随时就医。

- ECOG评分：治疗前及每周周期末一次。如有异常，随时就医。
- 不良事件：从首次服用研究药物开始记录不良事件，直至末次用药后至少30天，并且随访直至不良事件缓解或稳定。
- 合并用药：研究期间的伴随用药和伴随治疗情况。一旦受试者中断试验治疗，仅应记录试验治疗相关的新发或未解决的不良事件所用的伴随用药和伴随治疗。
- 研究药物依从性：在每个治疗周期开始第一天时，计算前一周期的药物剂量、计数和依从性，并在CRF中记录。研究期间的这些检查是我们推荐您进行的检查，实际操作中，可由您的治疗医生根据您的实际情况来决定做哪些检查和化验。

整个研究期间，请您与医生充分配合，告诉医生发生的任何情况，如实回答医生的问题。我们将记录从您签署本知情同意书之后至最后一次用药结束后 30 天所有的不良事件。您在最后一次使用研究药物后就开始了治疗后随访期，希望您继续配合我们的随访。

6、参与研究可能的风险和不适

本研究中没有额外的干预措施，因此，参与此项研究，将不会给您增加超出常规诊疗以外的风险。

研究药物可能引起一些副作用，但我们将采取一切可行的预防措施，并鼓励您向我们报告任何令您困扰的问题。

RC-48 ADC（维迪西妥单抗，爱地希）已知相关的副作用；PD-1抑制剂（nivolumab, pembrolizumab, 信迪利单抗，特瑞普利单抗，卡瑞利珠单抗，替雷利珠单抗，派安普利单抗），PD-L1抑制剂（Durvalumab）已知相关的副作用。

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，不排除国内PD-1抑制剂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。

可能最常见的副作用（在既往使用的患者中> 5%的发生率）有：骨髓抑制，

发热，肝功能检查异常，乏力和皮疹。

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。

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）。

肺部炎症（肺炎）：有可能会導致肺组织炎症。这种不良事件在nivolumab和 pembrolizumab 治疗的患者中虽然不经常出现，但仍有报道。虽然很多 X 射

线或 CT 异常的患者并不会出现任何症状，但仍有一些患者出现轻度到重度症状，还会出现肺炎导致死亡的罕见病例。肺炎的症状和体征包括呼吸困难、疼痛或不适，同时呼吸疼痛、胸痛、咳嗽、呼吸短促、呼吸频率加快，发热，低血氧，或乏力。

负责您的医生和护士将会密切观察您呼吸能力的改变，以及其它可能表明您发生肺炎的其它症状和体征，还会进行常规检查，包括体格检查，通过非侵入性方法（即脉搏血氧仪），血液检查，胸部 X 射线和/或 CT 扫描来检测血氧水平。

如果您出现下列任何事项，请立即告知负责您的医生或护士：

新出现呼吸困难或呼吸困难加重；

新出现胸痛或胸痛加重；

新出现呼吸疼痛/困难或呼吸疼痛/困难加重；

新出现咳嗽或者咳嗽类型有显著改变，例如出现咳嗽痰多或咳嗽带血，或者这些情况更严重；

新出现的血氧含量改变；

呼吸改变或其它肺部症状改变的同时出现发热、乏力或其它症状。

如果您开始出现症状，研究医生将会要求您回到诊所进行额外检查，包括体格检查，测量氧水平，血液检测，胸片和/或 CT 扫描。将会对您进行密切观察，以发现您整个肺部症状的变化。观察期间可能需要住院。为了控制肺炎，可能会对您进行特定治疗。可能会有一名肺科的专科医生来给您看病，专科医生经过特殊的训练，在肺部疾病方面是专家。

有时候为了治疗带来的副作用，需要长期使用抑制炎症（如糖皮质激素）的药物，这可能会降低机体抵抗某些感染（即机会性感染）的能力。需要使用抗生素或者抗真菌药来治疗这些感染，这些感染有可能是致命的。

希望您在参与研究过程中遵循医嘱，积极配合治疗，及时与研究者保持联系，按照试验方案的要求接受观察和随访。

7、可能的受益

通过研究所获得的信息将有助于进一步了解放疗联合免疫治疗安全性和有效性，有可能为晚期多发转移肿瘤患者提供新的治疗思路，延长患者寿命，改善患者预后。此外治疗满 3 月后的随访复查中给予患者免费行免疫功能相关指标（淋巴细胞绝对计数等）进行检测。

8、其它可选择治疗或护理干预措施

如果您决定不参加本项研究，您的医生将会根据您的具体病情，选择其他的治疗方式。

10、关于赠药

本研究将会提供两周期的 ADC-RC48 赠药，其余药品费用由您自己承担。

11、保密及隐私授权

您的健康信息受到中国相关法律的保护。在签署该份知情同意后，即表明您同意研究医生及研究中心人员收集、使用和共享您的健康信息数据。您的姓名缩写作为研究数据分配一个编码后将提供给研究者。

您的医疗记录（研究病历/CRF、化验单等）将完整地保存在您所就诊的医院。医生会将化验检查结果记录在您的病历上。在不违反法律法规和保密原则的情况下，研究者、伦理委员会和政府相关部门相关授权人员将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本项研究结果的公开报告都不会披露您的个人身份，您的个人隐私将得到我们的保护。

12、自愿参与/完全或部分退出研究

参与本次研究完全出于您个人的意愿。您可以选择不参与本项研究，您也可以在任何时候自由退出，您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响，也不会受到医务人员的歧视。

13、问题及信息

在您签这份同意书之前，研究组所有成员都会回答您的所有问题。如果您在签署该同意书之后，依然有问题、建议或意见，您还可以跟研究者进行沟通。您

可以随时了解本研究有关的信息资料和研究进展。有新的可能影响受试者继续参加研究的信息，您将及时得到通报。

如果您有与自身权益相关的问题，可与苏州大学附属第二医院伦理委员会联系，联系电话：0512-67783682。

知情同意书·同意签字页

研究负责医生或相关研究人员已经口头告知我本研究的有关信息，同时我也已经阅读了上述书面信息。

我得到了充分的机会就上述研究进行讨论，并提问题。

我同意参加本项研究，并了解我参与该研究完全是自愿的，并会与医生充分合作。

我了解我可以在任何时候退出研究，而且我的退出不会影响我今后的就医。

签署这种份知情同意书，我同意我的个人信息数据，包括我的医疗信息数据将会按上述的方式被使用。

我知道我会得到这份知情同意书的复印件。

患者姓名：

[REDACTED]

患者签字：

[REDACTED]

签名日期：2021年12月15日

联系电话：

[REDACTED]

研究者签字：

[REDACTED]

签名日期：2021年12月15日

联系电话：

[REDACTED]