

版本号: 2.0 日期 2020 年 10 月 14 日

聚乙二醇干扰素 α 联合替诺福韦对核苷（酸）类似物经治的 乙肝肝纤维化患者 HBsAg 清除疗效的多中心、随机对照临床 研究 知情同意书

尊敬的病友：

您现在所患疾病是慢性乙型肝炎，并出现肝纤维化，且已服用核苷（酸）类抗病毒药物 1 年以上。我们现在邀请您参加一项临床研究。参加这项研究完全是您自主的选择。本知情同意书将提供给您一些信息，请您仔细阅读，并慎重做出是否参加本项研究的决定。如有任何关于本项研究的疑问，您可以请您的医生或研究人员给予解释。您可以和家人及朋友讨论，以帮助您决定是否自愿参加此项临床研究。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。

如果您同意参加，我们将需要您签署本知情同意书并注明日期。您将获得一份已签字并注明日期的副本，供您保存。

您参加本次研究是自愿的，本项研究已通过本院医学伦理委员会审查。

【研究名称】聚乙二醇干扰素 α 联合替诺福韦对核苷（酸）类似物经治的乙肝肝纤维化患者 HBsAg 清除疗效的多中心、随机对照临床研究

【研究单位】中山大学附属第三医院为研究牵头单位，深圳市第三人民医院、广州市第八人民医院、南方医科大学南方医院为参与单位。

【主要研究者】 彭亮

【研究资助者】 中山大学临床医学研究 5010 计划

【为什么要进行该项研究？】

版本号: 2.0 日期 2020年10月14日

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的慢性炎症与肝纤维化极易进展至肝硬化与肝癌, 危害巨大且治疗效果欠佳。核苷 (酸) 类似物 (NAs) 作为目前最常用的抗 HBV 药物, 长期使用能够抑制 HBV 并达到减少不良预后的目的; 但即便处于 NAs 作用下的病毒学抑制状态, 仍无法完全杜绝不良预后, 如: 肝硬化、肝癌。目前研究证明, HBV 的 s 抗原 (HBsAg) 越低, 其长期预后越好, 而聚乙二醇干扰素 α (peg-IFN- α) 作为另一种抗 HBV 药物, 具备 NAs 没有的免疫调控作用, 能够在 HBsAg 降低与肝纤维化逆转方面带来不可取代的效果。因此, NAs 与 peg-IFN- α 的联合使用, 是目前国内外肝病领域的热点问题, 但对于乙肝肝纤维化患者, 两药联合由于 peg-IFN- α 的副作用较多的问题, 应用极少。本课题组在我院临床研究专项基金的资助下, 研究初步表明: NAs 与 peg-IFN- α 联合治疗乙肝肝纤维化患者是安全的, 并对 HBsAg 具备一定的下降效果。在此基础上, 本研究拟开展多中心随机对照研究, 对比 peg-IFN- α 联合替诺福韦 (TDF) (NAs 的一种) 与 TDF 单药治疗乙肝纤维化患者的安全性和疗效, 尤其关注 HBsAg 的下降与肝纤维化程度的改善, 以期寻找更优的抗肝纤维化治疗方案, 指导临床决策。

【本研究如何进行?】

本研究为多中心随机对照临床研究, 在充分了解本研究以后, 您将随机分配到联合治疗组或单药治疗组。联合治疗组患者接受皮下注射聚乙二醇干扰素 α , 每周 1 次, 每次 180ug 或根据具体情况调整剂量; 并同时接受口服替诺福韦, 每天 1 次, 每次 300mg 治疗; 单药治疗组患者接受口服替诺福韦, 每天 1 次, 每次 300mg 治疗。上述分组治疗 48 周后, 联合治疗组患者停用聚乙二醇干扰素 α , 两组患者均继续接受替诺福韦单药治疗。您需要根据医生的安排定期回来随访。治疗和随访期间研究人员将使用相关的临床观察表格, 收集您所有需要观察的数据, 在研究开始和研究开始后第 4、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144 周返院复诊, 并按随访计划在各随访点进行临床症状和体格检查等的采集, 以及血常规、肝肾功能、肌酶、血清钙磷、乙肝两对半、HBV DNA 定量、腹部超声及肝硬度等检验、检查项目。最后汇总数据并进行统计分析。

【参加研究的条件】

本研究计划招募 272 名研究对象。

1. 入选标准为: ①HBsAg 阳性; ②抗病毒治疗前 HBV 感染 >0.5 年; ③至少

版本号: 2.0 日期 2020年10月14日

应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年;④年龄在18至55岁之间;⑤ALT<ULN(正常值上限),AST<ULN且Tbil<ULN;⑥HBV DNA<100IU/ml或检测不到;⑦肝组织活检提示肝纤维化为F1~F3(Metavir评分系统)或肝脏瞬时弹性成像检查(Fibroscan)示 $6.0 \leq \text{LSM} < 12.0 \text{ kPa}$;⑧肝脏超声检查:正常或回声增粗,且门静脉管径 $\leq 12 \text{ mm}$ 。

2. 排除标准为:①肝硬化或者肝细胞癌及合并其他肿瘤患者;②妊娠或者1年半内有计划妊娠以及哺乳期妇女;③合并其他原因引起肝脏疾病者(HAV, HCV, HDV, HEV, 自免肝, 药物性肝损, 酒精肝, 遗传代谢性肝病等);④合并HIV感染或者其他免疫缺陷性疾病者;⑤合并糖尿病、自身免疫性疾病及其他脏器功能障碍或衰竭者;合并其他严重并发症的患者(感染、肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等)。⑥不能遵从本研究安排并签署知情同意书者。⑦不能按研究计划定期返院复诊和随访者。⑧研究者判断不适合入组的其他情况。

3. 中途退出标准为:①受试者本人要求退出本研究;②研究过程中发生的不良反应,使研究观察不能继续进行,如:出现干扰素的严重副作用,受试者不能承受;出现严重的肝功能损伤(转氨酶 $\geq 10 \times \text{ULN}$, TBIL $\geq 2 \times \text{ULN}$)或失代偿期肝硬化等;③依从性差,未能按方案规定用药而影响疗效者;④女性受试者怀孕或男性受试者的女性伴侣怀孕;⑤其他各种不可预见情况导致研究无法进行。

【我参加本研究的时间将有多长?】

您参加本研究的时间将持续144周,在此期间,您须到我科进行12次访视。本研究由以下部分组成:所有患者在研究开始及研究开始后第4、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144周返院复查。最后汇总数据并进行统计分析。

【我有哪些责任?】

如果您决定参加本研究,您必须按医生和您约定的随访时间来医院就诊。您的随访非常重要,因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用,并及时指导您。

您必须按医生指导用药,并请您及时、客观地填写您的治疗记录。并将正在服用的其他药物带来,包括您有其他合并疾病须继续服用的药物。

您必须提供有关自身疾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出现的任何不适;不得服用受限制的藥物、食物等;告诉研究

版本号: 2.0 日期 2020 年 10 月 14 日

医生自己在最近是否曾参加其他研究，或目前正参与其他研究。

【每次研究访视将会做什么？】

询问您的健康史，包括用药情况；了解记录您上次访视后的健康情况及精神状态；监测包括但不限于血常规、肝肾功能、肌酶、血清钙磷、乙肝两对半、HBV DNA 定量、腹部超声及肝硬度等检验、检查项目。

【我参加本研究可能有哪些风险？】

本研究严格遵守国内外重要的“慢性乙肝抗病毒治疗的诊治指南和专家共识”进行抗病毒治疗，并由有经验的专科医生进行观察、随访。对于替诺福韦抗病毒治疗后可能出现的消化不良等消化道症状，头痛、头晕、嗜睡、失眠等神经系统症状，以及聚乙二醇干扰素 α 抗病毒治疗后可能出现的流感样症候群、消化道症状、一过性骨髓抑制等发热、脱发、一过性骨髓抑制、甲状腺功能紊乱等风险，研究者会依照相关“临床诊治指南和专家共识”和“研究方案”进行对症处理，必要时停药观察及进一步治疗。研究中留取的血样是在临床常规血样检查抽血时所采集，该研究不会增加额外风险；常规检查同理。

【参与本研究可能获得什么益处？】

您将在常规监测以外得到细致的病情评估、监护与治疗；您的病情有可能获得改善；您可在研究开始时以及第 48 周、96 周免费进行血清 HBV pg-RNA 定量检测；本项研究可能帮助用于患有相似病情的其他病人。

【如果不参加研究我有哪些治疗选择？】

如果您不参加研究，您可以在专科医师的指导下，根据您的病情，选择继续使用原有的抗病毒方案或者换用其他单药或联合抗病毒治疗方案。

【我需要支付什么费用？】

药物和其他常规检查项目是目前临床诊疗过程中常实施的项目，因此，这些项目的费用将由您支付（如是医保支付范围可由医保支付）。对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查，也将由您自行支付。

【研究相关伤害的医疗和赔偿】

版本号: 2.0 日期 2020年10月14日

您所使用的药物已在临床上市使用多年,如发生与本研究相关的损害,经国家法律法规规定的权威机构认定需要承担相应责任的,项目组将为您提供免费的治疗,按照国家法律法规进行赔偿。如非本研究导致的伤害,不在赔偿的范围内。

【如果我不想参加本研究或者中途退出研究,会怎样?】

您可以选择不参加本项研究,或者在任何时候通知研究者要求退出研究,您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

【我的个人信息会如何处理?】

如果您决定参加本项研究,您参加研究及在研究中的个人资料均属保密。您的样本将以研究编号数字而非您的姓名加以标识。可以识别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。您的档案仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行,必要时,政府管理部门或伦理审查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。

【我可以联系哪些人员,以便详细了解本研究?】

如果您在研究过程中,需要进一步了解有关研究资料信息,或您在任何时候觉得自己的任何症状给您造成问题,或如果您遭受研究相关损伤,请联系您的研究医生/研究人员彭亮主任医师,电话 [18922103512](tel:18922103512)。

【我可以联系哪些人员,了解我作为研究受试者享有的权利?】

本知情同意书以及本研究已获得中山大学附属第三医院医学伦理委员会(EC)的批准。EC是一个由科研人士和非科研人士组成的团体,监督涉及人类受试者的研究。他们遵循国家食品药品监督管理局(CFDA)的相关指南和规则。如果您对自己作为研究受试者所享有的权利存有任何疑问,请联系:中山大学附属第三医院医学伦理委员会(020-85252131)。

【同意声明】

我已阅读了本知情同意书。

版本号: 2.0 日期 2020年10月14日

我有机会提问而且所有问题均已得到解答。

我理解参加本项研究是自愿的。

我可以选择不参加本项研究,或者在任何时候通知研究者后退出而不会遭到歧视或报复,我的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

如果我需要其它治疗,或者我没有遵守研究计划,或者发生了与研究相关的损伤或者有任何其它原因,研究医师可以终止我继续参与本项研究。

我同意参加本项临床研究并收到一份签过字的“知情同意书”副本。

患者(受试者)姓名(正楷): _____ 联系电话: _____

患者(受试者)签名: _____ 日期: ____年__月__日

研究者姓名(正楷): _____

研究者签名: _____ 日期: ____年__月__日