

知情同意书

(PR-FHSW-2022001F)

研究方案名称 (项目编号):

注射用替奈普酶 (TNK-tPA) 治疗超急性期 (发病<4.5h) 缺血性卒中的多中心、随机、开放性、终点盲法、阳性药物平行对照、非劣效III期临床试验 (3T Stroke-III)
(PR-FHSW-2022001F)

申办单位: 江苏丰华生物制药有限公司
世贸天阶制药 (江苏) 有限责任公司

CRO: 北京精诚通医药科技有限公司

版本号: V1.1

版本日期: 2022.07.28

知情同意书

尊敬的_____先生/女士:

感谢您阅读本知情同意书,本文介绍的临床研究是由江苏丰华生物制药有限公司和世贸天阶制药(江苏)有限责任公司共同发起发起的一项临床研究。做为研究人员,我们将向您介绍这个研究。参与本研究纯属自愿。

本文涵盖的部分内容由法规要求而定,并且为了保护参加研究的病人的权益,本文经伦理委员会审核并同意。

1. 为什么要进行此项研究?

研究背景:

本研究的试验药物是注射用替奈普酶(TNK-tPA),由江苏丰华生物制药有限公司和世贸天阶制药(江苏)有限责任公司共同研发,试验药物前期已经完成适应症为超急性期(发病<4.5小时)缺血性卒中的II期临床试验,显示出了良好的安全性和有效性。为进一步验证疗效及安全性并上市推广临床使用,扩大受试人群开展本次III期临床研究。

本研究的对照药物是注射用阿替普酶(rt-PA,商品名:爱通立®),由勃林格殷格翰研发生产,已被批准用于治疗发病后4.5小时内的急性缺血性卒中。阿替普酶是世界上第一个利用基因工程技术生产,结构与人体内源性组织型纤溶酶原激活物几乎完全相同的产品,也是目前唯一被循证医学证明和各国药监部门批准用于急性缺血性卒中溶栓治疗的一线药物。

研究目的:

评价TNK-tPA(注射用替奈普酶)用于治疗超急性期(发病<4.5小时)缺血性卒中的有效性及安全性,为TNK-tPA(注射用替奈普酶)上市提供依据和数据支持。

2. 多少人将参加这项研究?

大约 1630 人将参与在 70 个不同的医疗机构开展的本项研究。

3. 研究选择哪些人参加?

我们将邀请满足以下入选标准的患者参与本次临床研究:

- 1) 年龄 18-80 岁(包括 18 和 80 周岁);
- 2) 诊断明确的急性缺血性卒中,发病时间(定义为“最后看起来正常的时间”)到用药时间<4.5 小时;
- 3) 本次发病前 mRS(改良 Rankin 量表)≤1 分;
- 4) 基线期(随机化时)NIHSS(国立卫生研究院卒中量表)评分应≥5 分且≤25 分;
- 5) 受试者或其监护人自愿参加并签署知情同意书。

但您是否可以参加研究,需要医生检查后最后决定。

4. 哪些人不宜参加研究?

如果您满足以下排除标准,将不适合参与本次临床研究:

- 1) CT(计算机断层扫描)或 MRI(磁共振成像)提示存在颅内出血(SWI 显示的微出血不计算在内);
- 2) CT(计算机断层扫描)或 MRI(磁共振成像)提示前循环大面积脑梗死(ASPECT 评分(Alberta 卒中操作早期急性卒中分级 CT 评分)<6 分或梗死范围超过大脑中动脉供血区的 1/3 或梗死体积超过 70 毫升);
- 3) 计划接受血管内治疗的患者;
- 4) 有严重中枢神经系统损害的病史(如肿瘤、动脉瘤或动静脉畸形、颅脑外伤、颅内或脊髓手术等);

- 5) 发病时伴有癫痫发作, 并怀疑瘫痪与 Todd 麻痹有关;
- 6) 发病前 48 小时内应用肝素, 并且 APTT (部分活化凝血酶时间) 超出实验室正常值的上限;
- 7) 受试者在口服抗凝药物 (如华法林), 且 INR (国际标准化比值) >1.7 或 PT (凝血酶原时间) >15 秒;
- 8) 发病前 48 小时内使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂, 并且凝血功能指标或血小板计数出现异常;
- 9) 积极的降压治疗后高血压仍未得到控制, 未控制的高血压是指间隔至少 10 分钟, 重复 3 次测得的收缩压 >185 毫米汞柱或舒张压 >110 毫米汞柱;
- 10) 血小板计数 < 100×10^9 /升;
- 11) 血糖 <50 毫克/分升 (2.8 毫摩尔/升) 或 >400 毫克/分升 (22.2 毫摩尔/升);
- 12) 既往有颅内出血病史或活动性出血性疾病 (如胃肠、泌尿道或视网膜出血等);
- 13) 具有增加出血风险的肿瘤;
- 14) 延长的或外伤性心肺复苏 (>2 分钟), 过去 10 天内分娩或近期非压迫性血管 (如锁骨下静脉或颈静脉) 的穿刺;
- 15) 急性胰腺炎或严重的肝脏疾病, 包括肝衰竭、肝硬化、门脉高压、食管静脉曲张和活动性肝炎;
- 16) 主动脉夹层;
- 17) 近 2 周内有大手术或严重创伤;
- 18) 受试者存在严重、致命、致残的疾病, 预期生存期限小于 3 个月;
- 19) 已知患有痴呆或精神疾病无法完成神经功能评估和随访;
- 20) 怀孕或哺乳期或妊娠试验阳性;
- 21) 对替奈普酶或阿替普酶活性成分或其他组成成分过敏;
- 22) 三个月内参加过其他药物或器械的临床试验;
- 23) 经研究者判断不适合参与本研究或参与本研究可能导致受试者面临更大的风险。

5. 这项研究会持续多久?

参加本研究的患者, 将按研究流程完成溶栓治疗及溶栓后的随访观察。自溶栓治疗开始至研究随访完成共 90 天。

您可以在任何时间选择退出研究而不会丧失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。考虑到您的安全性问题, 有可能在退出后, 会进行一次相关检查。

6. 该研究是怎样进行的?

如果您同意参加本研究, 请您签署这份知情同意书。您将接受以下检查和程序以进一步确认您是否适合参加本研究:

- 体格检查和病史查询;
- 生命体征 (血压、脉搏、呼吸和体温);
- NIHSS (国立卫生研究院卒中量表) 评分和 mRS (改良 Rankin 量表) 评分;
- 血液检测;
- 用于记录心电生理活动的心电图;
- 尿液检查: 需要留取尿样以供实验室检查;
- 妊娠检查: 如果您是有生育能力的女性, 需进行血妊娠检查您是否怀孕;
- 影像学检查 (CT (计算机断层扫描) 或 MRI (磁共振成像)) 及其他辅助检查。

如果符合方案的入选标准且不符合排除标准, 您将正式进入本研究, 并将随机分配至试验组和对照组, 您将有均等的机会被分到每个组。您和您的研究医生都不能选择您的治疗组别:

您将有均等的机会被分到以下两个组当中:

试验组: TNK-tPA (注射用替奈普酶) 0.25 毫克/千克组

对照组: rt-PA (注射用阿替普酶) 0.9 毫克/千克组

试验组给药方法: 根据受试者体重, 按照 TNK-tPA (注射用替奈普酶) 确定最终给药剂量, 每支药品中加入 4 毫升注射用水进行复溶 (每 1 毫升含 5 毫克替奈普酶), 使用注射器抽吸相应体积的液体量, 并按照最终确定的给药剂量准确推注, 单次弹丸式静脉注射给药, 5~10 秒一次性静脉推注。

对照组给药方法: 根据受试者体重, 按照 0.9 毫克/千克 rt-PA (注射用阿替普酶) 确定最终给药剂量, 10% 静脉推注, 剩余 90% 于 60 分钟内静脉点滴。

在整个研究过程中, 我们将通过一系列检查和步骤来收集您对研究药物的反应和您的健康状况。

7. 参加研究我需要遵守哪些义务?

研究期间, 您需要做以下事情:

首先您的研究医生会对您的既往病史进行回顾, 及既往和目前的治疗用药情况。您的研究医生会告知您需停止服用哪些药物。您将有 50% 的可能性接受以下 2 种治疗方案的其中一种, 试验组 TNK-tPA (注射用替奈普酶) 0.25 毫克/千克的药物治疗, 对照组 rt-PA (注射用阿替普酶) 0.9 毫克/千克的药物治疗。我们会在您接受治疗的 90 天内定期对您进行检查, 并会在治疗结束后 90 天内对您进行随访。在上述治疗/检查中, 需要您接受以下检查:

筛选及入组期:

生命体征 (血压、脉搏、呼吸和体温)、体重、NIHSS (国立卫生研究院卒中量表) 评分, mRS (改良 Rankin 量表) 评分, 实验室检查 (血常规、尿常规、血生化、凝血功能), 妊娠试验 (仅限育龄期女性受试者), 心电图检查, 影像学检查 (CT 或 MRI) 及其他辅助检查。

溶栓治疗 (0 小时):

静脉溶栓前 5 分钟内测量生命体征、静脉溶栓治疗、收集溶栓信息 (包含溶栓时间、给药剂量)、出血性事件、合并用药及不良事件。

24±2 小时:

神经系统检查 (NIHSS (国立卫生研究院卒中量表) 评分)、生命体征检查、实验室检查 (血常规、尿常规、血生化、凝血功能、收集新发血管性事件、出血性事件、合并用药及不良事件)。

影像访视 24~36 小时:

影像学复查 CT (计算机断层扫描) 或 MR (磁共振), 与基线时保持一致。

7±2 天或出院时 (以先发生为准):

神经系统检查 (NIHSS (国立卫生研究院卒中量表) 评分)、生命体征检查、心电图检查、实验室检查 (血常规、尿常规、血生化、凝血功能)、妊娠试验 (仅限育龄期女性受试者)、收集新发血管性事件、合并用药及不良事件。

90±7 天 (终点访视):

mRS (改良 Rankin 量表) 评分、EQ-5D (生活质量量表) 评分、收集新发血管性事件、合并用药及不良事件。

8. 参加研究涉及的费用有哪些?

您参加研究不需要支付任何费用。本研究的申办者将支付您参加本项研究期间所做的与研究相关的任何检查费用, 并免费提供研究药物。

基础药物以及住院费用不在免费范围之内。如果您同时合并其他疾病所需的治疗和检查, 以及因治疗无效而改用其他治疗的费用, 也不在免费的范围之内。为了补偿您参加本研究可能给您带来的不便, 本研究将支付您参加本项研究期间所做的临床试验方案要求的所有检查费用, 并免费提供试验药或对照药。

您因参加研究产生的交通费, 如来医院接受治疗或检查, 本研究也会支付一定的金额, 按照出院后完成随访的次数支付, 每次返回医院支付 200 元。

9. 参加研究对我的疾病治疗有哪些好处?

参加本项研究, 您的病情有可能会、也可能不会获得改善, 从本项研究中得到的信息将有助于确定哪种治疗方法可以更安全有效地治疗与您患有相似病情的其他患者。

10. 我是否有其他的治疗选择?

参加本研究可能改善或不能改善您的健康状况。如果您不参加本研究, 您可以选择任何其他治疗措施。

11. 参加研究可能有哪些风险?

任何治疗都可能出现无效的情况, 以及因治疗无效或者因合并其他疾病等原因而导致病情继续发展。

在本临床试验过程中, 可能会发生的不良反应如下:

出血:

本药物最常见的不良反应是出血, 包括颅内出血和其他少量出血不良事件 (如泌尿道出血、牙龈出血、皮下瘀斑等)。

过敏反应: 过敏现象并不常见。

血管未通或血管再通后闭塞:

若 TNK 治疗后血管未开通或血管开通后再闭塞, 若未超过机械取栓时间窗, 在有条件的中心可考虑动脉内机械取栓开通血管。

其他预期不良事件:

心源性休克、心律失常、房室传导阻滞、肺水肿、心力衰竭、心脏骤停、心绞痛、急性心肌梗死、心脏破裂、心包填塞、心包炎、心包积液、二尖瓣关闭不全、心脏电机械分离、低血压、恶心和/或呕吐、发热。

以上事件与 TNK-tPA 的关系并不明确, 在整个研究期间, 研究医生将对您密切关注, 随时监测您有可能发生的不良事件。若以上现象发生, 研究医生将会及时采取积极的处理和医疗。

如果您的健康确因参加这项研究而发生与研究相关的损害, 请立即通知研究医生, 他们将负责对您采取适当的治疗措施。申办者江苏丰华生物制药有限公司和世贸天阶制药(江苏)有限责任公司将按国家有关规定承担治疗费用及对您给予相应的经济补偿。

此外, 申办者还以您所在的医院为单位, 为本研究购买了临床试验责任险。

即使您已经签署这份知情同意书, 您仍然保留您所有的合法权利。

12. 我可以自愿选择参加研究和中途退出研究吗?

参加本项研究是完全自愿的, 您可以拒绝参加研究, 或在研究过程中的任何时间退出本研究, 不需要任何理由。该决定不会影响医生对您的治疗。如果您不参加本项研究, 或中途退出研究, 还有很多可替代的治疗药物。

退出标准:

受试者有权在研究的任何时候退出, 或者出现以下情况时, 需提前终止研究:

- 1) 依从性差, 未按规定用药或参加研究访视而影响有效性或安全性判断的受试者;
- 2) 发生不良事件或严重不良事件, 根据研究者判断认为不适宜继续进行研究的受试者;
- 3) 经主要研究者判断, 从受试者的受益/风险考虑, 受试者应退出研究的任何情况;
- 4) 受试者提出退出临床试验者。

如果您决定退出本研究, 请提前与您的研究医生联系, 并说明您退出的原因。为了保障您的安全, 您可能被要求进行一些相关检查, 这对保护您的健康是有利的。。

13. 如果有了与研究药物相关的新信息, 会怎么样?

有时候会得到有关研究药物的新信息。如有任何新的可能影响您继续参加本研究意愿的相关信息时,我们会及时通知您,并会和您讨论是否适合继续参加本研究。

14. 参加该研究将如何影响我的生活?

您可能会觉得这些访视和检查会带来不便,并且需要特殊的安排。此外,一些检查还会使您感觉到不舒服。如果您有关于研究中检查和步骤的任何疑问可以向研究医生咨询。

研究期间,您的研究医生会告知您在研究期间哪些药物能用,哪些药物不能用。在使用任何新的药物前请咨询您的研究医生。

如果您是育龄期的妇女/男士,需要您在整个研究期间避孕。请咨询您的研究医生以确定采用何种避孕方式及使用时间。

在整个研究期间您不能再参加其他任何有关药物或者医疗器械的临床研究。

15. 我的个人信息是保密的吗?

您的医疗记录将保存在医院,除国家药品监督管理局、申办者、各研究单位医学伦理委员会、研究者及本次研究中指定授权的监查员、稽查员外,研究中采集的任何个人资料及数据均属保密,将依照法律规定得到保护,仅在政府授权的范围内使用研究结果。

任何有关本项研究结果的公开报告将不会披露您的个人身份。我们将在法律允许的范围内,尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

16. 相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系_____医生,联系电话:_____。

如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系_____临床试验机构办公室,电话:_____,或_____伦理委员会办公室,联系电话:_____。邮箱:_____。

受试者同意声明

同意参加注射用替奈普酶的III期临床研究

在此签字, 意味着:

1. 我已读过本知情同意书, 且研究人员已经向我解释了该研究。
2. 我已经讨论并询问了有关本研究的相关问题, 这些问题的解答令我满意。
3. 我知道如果出现与研究相关的损害, 我能够从申办者获得赔偿。
4. 我有充足的时间作出决定。
5. 我是自愿同意参加本文所介绍的临床研究。
6. 我已经获知在研究中我该咨询的研究人员名单。
7. 如本知情同意书所介绍, 我同意江苏丰华生物制药有限公司和世贸天阶制药(江苏)有限责任公司、研究人员和其他相关人员能够接触到我的医疗和个人信息。。

受试者签名: _____

日期: 年 月 日 时 分

姓名正楷: _____

联系电话:

监护人签名(如有): _____

日期: 年 月 日 时 分

监护人姓名正楷: _____

联系电话:

监护人与患者关系:

公正见证人声明:

我在知情过程中全程在场, 知情同意书中的内容以及其他文字性资料中的内容准确解释给受试者或法定代理人, 受试者或法定代理人完全理解了内容含义, 他们表示同意参加试验。

公正见证人签名(如有): _____

日期: 年 月 日 时 分

公正见证人姓名正楷: _____

联系电话:

研究者签名: _____

日期: 年 月 日 时 分

研究者姓名正楷: _____

联系电话: