

知情同意书 (B1140)

研究方案名称： 注射用重组人尿激酶原 (rhPro-UK) 静脉溶栓治疗发病 0-4.5 小时急性缺血性脑卒中的多中心、随机、开放标签、终点盲评、阳性药平行对照 IIIc 期临床试验

申办单位： 天士力生物医药股份有限公司

合同研究组织 (CRO)： 北京博润阳光科技有限公司

版本号 / 日期： v 1.1 / 2023 年 01 月 30 日

研究中心名称/中心号： 国药同煤总医院/31

受试者筛选号： _____

知情同意书

尊敬的_____先生/女士:

本文介绍的临床研究是由天士力生物医药股份有限公司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,是否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,本文经国药同煤总医院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:

急性缺血性脑卒中是由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血、缺氧性病变坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失表现。是我国成年人群致死、致残的首位病因。

目前对于急性期患者主要治疗手段包括静脉溶栓、机械取栓等。静脉溶栓是最主要恢复血流的措施,我国常用药物包括阿替普酶(rt-PA)和尿激酶。阿替普酶是一款进口溶栓药物,应用于发病4.5小时内卒中患者,由于其具有溶栓特异性,出血风险低于尿激酶;尿激酶为国产的非特异性溶栓药物,可应用于发病6小时内的患者,出血风险相对较高。血管内机械取栓可显著改善急性大动脉闭塞导致的缺血性脑卒中患者的预后,应用于发病24小时内的患者,可根据患者的情况采取直接溶栓或溶栓桥接取栓的治疗方式。静脉溶栓或机械取栓均有造成颅内出血的风险,无论选择何种治疗方式,急性期都应尽早启动治疗。

重组人尿激酶原(rhPro-UK)是天士力生物医药股份有限公司与中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所共同研制的特异性溶栓药物。普佑克®于2011年4月正式批准用于急性ST段抬高型心肌梗死的溶栓治疗(商品名:普佑克®),并在2016年经国家药品监督管理局批准开展急性缺血性脑卒中适应症的临床研究(批件号:2016L05323)。为进一步确证本品的疗效与安全性,给患者提供更多的治疗选择,现开展本次临床研究。

研究目的:

以注射用阿替普酶(rt-PA)作为对照,评价注射用rhPro-UK静脉溶栓治疗发病0-4.5小时急性缺血性脑卒中的有效性及安全性。

2.多少人将参加这项研究?

计划 1552 人将参与在约 60 个不同的医疗机构开展的本项研究,国药同煤总医院计划邀请 20 人参与本研究。

3. 研究选择哪些人参加?

以下为本研究的入选标准, 您是否可以参加研究, 需要医生检查后最后决定。

- (1) 临床诊断为急性缺血性脑卒中(诊断根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》);
- (2) 年龄 ≥ 18 岁, 男女均可;
- (3) 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)量表评分 ≥ 4 分且 ≤ 25 分;
- (4) 从卒中症状发生至拟进行溶栓时间 ≤ 4.5 小时(卒中症状发生时间定义为获知患者最后一次功能正常的时间);
- (5) 卒中临床表现持续至少 30 分钟, 在治疗前未有明显改善;
- (6) 患者或其监护人/授权委托人愿意参加本试验, 并同意签署知情同意书。

4. 哪些人不宜参加研究?

如果您符合以下任意一条, 不属于本次研究范畴。

- (1) 卒中发病前改良的 Rankin 量表(mRS) ≥ 2 分;
- (2) CT 提示大面积脑梗死(梗死面积大于 1/3 大脑中动脉供血区);
- (3) CT 示颅内出血(包括脑实质出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下/外血肿等);
- (4) 既往有颅内出血病史;
- (5) 近 3 个月内有重大头颅外伤或脑卒中病史;
- (6) 颅内肿瘤或巨大颅内动脉瘤;
- (7) 近 3 个月内颅内或椎管内手术;
- (8) 近 3 周内有胃肠或泌尿系统出血;
- (9) 近 2 周内大型外科手术史或严重外伤(研究者评估);
- (10) 近 1 周内有不压迫止血部位的动脉穿刺;
- (11) 活动性内出血;
- (12) 主动脉弓夹层;
- (13) 细菌性心内膜炎或心包炎;
- (14) 计划进行取栓治疗者;
- (15) 积极的降压治疗后患者高血压仍然没有得到控制, 经治疗后测得的收缩压仍 > 185 mmHg 或舒张压仍 > 110 mmHg;
- (16) 存在急性出血倾向, 包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$;
- (17) 24 小时内接受了低分子肝素或肝素治疗;

- (18) 近 48 小时使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂;
- (19) 正在口服抗凝药物, 并且凝血酶原时间 (PT) >15s 或国际标准化比值 (INR) > 1.7;
- (20) 卒中开始时合并有癫痫发作或合并其他无法依从的精神障碍;
- (21) 血糖值 <2.8 mmol/L (50 mg/dL) 或 >22.2 mmol/L (400 mg/dL);
- (22) 已知对 rhPro-UK 或 rt-PA 活性成分或其他组成成分过敏者;
- (23) 女性患者处于妊娠期、哺乳期;
- (24) 近 1 个月内参与其他临床试验者;
- (25) 研究者认为患者存在不适合参加本研究的情况。

5.这项研究会持续多久?

本研究持续约90天, 给药1次。给药后在院期间7天内进行4次随访, 收集安全性与有效性数据; 给药后第30天与第90天进行来院随访, 收集安全性与有效性数据。

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。本试验为一次性给药, 后续对您进行的随访将有利于保障您的安全, 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?

如果您愿意参加本项研究, 您的医生会对您的病史进行了解, 询问既往和目前的治疗用药情况, 并接受检查以进一步确认是否适合参加本研究。

由计算机对所有病人随机分组, 您将有50%的可能性被分到使用普佑克® (注射用重组人尿激酶原) 溶栓药物的组, 有50%的可能性分到使用爱通立® (阿替普酶) 溶栓药物的组。本研究的非盲研究医生和患者都知道接受的是哪种治疗。本研究将比较普佑克®和爱通立®的有效性和安全性。

普佑克® (注射用重组人尿激酶原): 15 mg (3支) 溶于10 mL生理盐水, 3min内静脉缓推完毕; 其余20 mg (4支) 溶于90 mL生理盐水, 在随后的30 min通过输液管持续静脉滴注或采用输液泵持续泵入完毕。

爱通立® (注射用阿替普酶): 将干粉 (20或50 mg) 按1 mg/mL溶于注射用水, 使用20 mg或50 mg包装中的移液套管完成上述操作。按照0.9 mg/kg (最大剂量为90 mg) 剂量给予, 首先将总剂量的10%静脉推注, 剩余剂量在随后60 min通过输液管持续静脉滴注或采用输液泵持续泵入完毕。

每次随访将进行下列检查中的部分 (不是全部):

- 出生日期、性别、民族等人口学信息 (溶栓前)
- 生命体征 (每次访视)
- 体格检查 (溶栓前、溶栓开始后第7天、30天、90天)
- 十二导联心电图 (溶栓前)
- 本次发病前的改良Rankin量表指数评分
- 改良Rankin量表指数评分 (溶栓开始后第30天、90天)
- NIHSS量表评分 (溶栓前、溶栓开始后24小时、第7天, 以及7天内影像学检查发现颅内出血时)
- Barthel指数 (溶栓开始后第30天、90天)
- 平扫脑 CT/MRI (溶栓前、溶栓开始后24小时、第7天、医生判断必要时)
- 凝血功能 (溶栓前, 溶栓开始后24小时、第7天)
- 血生化 (溶栓前, 溶栓开始后24小时、第7天)
- 指血血糖 (溶栓前)
- 血常规 (溶栓前, 溶栓开始后24小时、第7天)
- 尿常规 (溶栓开始后24小时)
- 粪便常规及隐血 (溶栓开始后22小时至7天内采集首次样品进行检查)
- 妊娠试验 (溶栓前, 仅限育龄期妇女, 优先尿妊娠, 特殊情况下可进行血妊娠)
- 评估当前所有的治疗药物/治疗 (每次访视)
- 评估您可能有的任何不适 (每次访视)

注: 本研究采集的血液与尿液标本, 仅用于本研究规定的实验室检查项目的检测, 不会用于其他实验室检测项目。

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:

- (1) 遵守医生的指导, 有义务如实提供病史和“此前参加临床试验的情况”。
- (2) 您需要告诉研究医生您目前正在服用或过去 3 个月内曾经服用的药物/治疗, 其中包括您的常规治疗脑卒中药物/治疗和任何其他药物/治疗, 以及药物过敏史、酒精或药物依赖史、吸烟及饮酒状况。如果试验期间您改变了常规用药/治疗, 请告知您的研究医生。
- (3) 在研究中, 您共需要进行 6 次随访, 前 4 次一般是在您住院期间完成, 随访时间为给药后 2 小时、24 小时、48 小时、7 天; 后 2 次如果您已出院, 则需要回院访视,

接受随访要求的检查, 随访时间为在给药后第 30 天(前后 2 天内)、第 90 天(前后 7 天内), 如果因新冠疫情或您个人身体原因等特殊状况导致不能来院访视, 可进行视频或电话的远程随访。

- (4) 研究期间禁止使用其他溶栓药物; 给药结束后 24 小时内不允许使用抗凝剂; 给药结束后 24 小时内也不允许使用抗血小板药物, 包括具有相当于抗凝剂和抗血小板作用的中药; 给药结束后的 60 min 内, 禁止使用明确具有抗血小板作用的解热镇痛类注射剂(如注射用赖氨匹林)。尽管本试验不纳入计划取栓的患者, 但如果您的研究医生认为有必要, 可在充分评估获益风险后, 在您符合机械取栓指征的情况下, 对您进行血管内机械取栓治疗。
- (5) 如果您是女性, 由于对胎儿的风险, 在研究期间您应该避免受孕并采取可靠的避孕方法, 如果您怀孕的话, 您需要立即告诉您的医生。如果您是男性, 在研究期间您应该采用可靠的避孕方法。若您的伴侣怀孕, 您也需要立即告诉您的医生。

研究结束后:

您需要完成给药后第90天的检查, 以观察研究药物对您健康的作用。

8. 参加研究涉及的费用有哪些?

- (1) 需要您承担的费用包括:

除外研究相关的治疗, 不在免费的范围之内。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。

- (2) 不需要您承担的费用包括:

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规定的治疗/检查费用以及随访时的挂号费, 并免费提供研究药物。

此外, 您因参加研究而在出院后 2 次来医院接受治疗/检查或远程接受随访, 本研究会在第 30 天、第 90 天分别支付 500 元交通/通讯补贴。

计划支付方式: 由申办者委托医院代为发放, 发放方式为医院财务部门直接将补助费支付至受试者银行账户。

在给药后第 30 天和 90 天, 如果您因新冠疫情或其他不可抗力无法到院访视, 将会采用语音或视频的方式对您进行随访, 并留存评定您治疗效果过程的视频或通话录音作为医疗记录保存在医院, 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。

9. 参加研究对我的疾病治疗有哪些好处?

参加本项研究, 您的健康状况有可能从中得到改善, 也可能不会获得改善。您参与本项

研究期间, 研究医生会密切关注您的身体状况。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?

若不参加本研究, 您也可以接受其他治疗方式。针对发病0-4.5小时的急性缺血性脑卒中患者, 若无溶栓禁忌, 一般首选进行静脉溶栓治疗, 如阿替普酶或尿激酶; 如果您是大的动脉闭塞患者, 也可以在您医生的指导下, 考虑接受溶栓桥接机械取栓或直接机械取栓的治疗方式。在决定是否参加本次研究之前, 请向医生咨询您的选择。

11.参加研究可能有哪些风险?

您将随机接受普佑克®或爱通立®溶栓治疗。两种药物均为溶栓药物, 出血是溶栓药物的最常见的不良反应。

普佑克®于 2011 年批准上市, 主要的不良反应是出血, 其中最常见的为牙龈出血, 不常见有胃肠道出血、呼吸道出血(如咯血、鼻衄、痰中带血等)、皮肤或黏膜出血(如皮肤瘀斑、原有伤口部位出血等)、穿刺部位出血(如穿刺部位血肿、瘀斑等)、泌尿系统出血(如血尿)、颅内出血的情况。

爱通立®在欧洲和美国均已经上市多年, 其有效性和安全性已经得到多项临床试验及临床实践的验证。最常见的不良反应为出血, 包括血管损伤处出血、注射部位处出血、颅内出血(脑出血、脑血肿、出血性卒中、卒中的出血性转变、颅内血肿、蛛网膜下腔出血)。还有胃肠道出血、呼吸道出血、泌尿生殖器出血等。

另外, 普佑克®或爱通立®均存在一定的生殖毒性, 因此对孕妇和哺乳期女性可能造成伤害。

试验期间您在整个研究过程中, 为进行实验室安全性检测, 需要对您进行血液采集, 因采血时您可能会出现短暂的不适, 如疼痛和瘀青, 为降低采血带来的风险, 研究者将会负责确保只有具有充分资质的研究工作人员方可进行血液采集相关程序, 且在采血时应遵守相关的安全注意事项。

以上症状在您身上可能发生也可能不发生, 甚至可能发生以上症状外的其它类型。无论何种, 若您感到不适, 请立即通知您的医生。

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。申办者天士力生物医药股份有限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。

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?

是否参加本项研究是完全自愿的,您可以拒绝参加此项研究,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,其医疗待遇与权益也不会受到影响。

本试验为一次性给药,后续您将接受对您身体状况的随访,因此,您的医生为保障您的安全不会在您接受治疗后要求您退出试验。但您因为任何原因从本研究中退出,如果医生认为临床需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查,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,我们会及时通知您或监护人,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,不允许您使用其他溶栓药物,给药结束后24小时内不允许使用抗凝剂、抗血小板药物以及具有相当于抗凝剂和抗血小板作用的中药,给药结束后60 min内禁止使用明确具有抗血小板作用的解热镇痛类注射剂(如注射用赖氨匹林),因为这些可能会对您的健康造成损害。您的研究医生会告知您在研究期间哪些药物能服用,哪些药物不能服用。在服用新的处方药物前请咨询您的研究医生。

如果您是有生育能力的女性/男性,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,研究者、研究主管部门人员、伦理委员会、监查员、稽查员和药品监督管理部门检查人员可以查阅受试者的原始医学记录,以核实临床试验的过程和数据。上述人员对您的个人信息有保密责任,违规泄露会被处罚。任何与您相关身份鉴别记录的保密事宜,均不公开使用。如果发布临床试验结果,您的身份信息仍将保密。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。您的姓名不会在任何报告中体现。

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), 固定电话及手机
(_____)。

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, 请联系国药同煤总医院临床试验机构办公室, 邮箱: tmzyxysy@163.com, 或国药同煤总医院临床试验伦理委员会办公室, 联系电话: 0352-7027216, 邮箱: yxl1003@163.com。

受试者同意声明

同意参加注射用重组人尿激酶原 (rhPro-UK) 静脉溶栓治疗发病0-4.5小时急性缺血性脑卒中的多中心、随机、开放标签、终点盲评、阳性药平行对照IIIc期的临床研究

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补偿。
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, 我同意天士力生物医药股份有限公司、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

受试者姓名 (正楷): _____ 联系电话: _____

监护人签名 (如有): _____

监护人姓名 (正楷): _____ 日期: ____年__月__日__时__分

与受试者关系: _____ 联系电话: _____

(注: 受试者因无或限制行为能力等原因不能签署的, 由其监护人签署)

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监护人, 受试者或监护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: _____