

受试者编号：□□□

随机、开放、对照、前瞻性、多中心评价盐酸埃克替尼在 EGFR 突
变阳性的晚期肺腺癌患者中进行一线和
维持治疗的临床研究

研究编号： BD-IC-IV08

知情同意书

(第 1.1 版, 2012 年 04 月 20 日)

受试者姓名： _____

联系地址： _____

联系电话： _____

研究中心名称： _____

研究者： _____

患者须知

请您仔细阅读下面的文件

您被邀请参加一项关于评估盐酸埃克替尼在 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者中进行一线和维持治疗的临床研究。在您同意参加研究之前，了解这项研究对您意味着什么是非常重要的。这份文件将解释参加研究会包括哪些内容，在您做出最终的决定前，您可以和您的家人或朋友一起阅读和讨论这些内容。在您同意参与此项研究之前，如果需要，您可以提出任何的问题，以确保您能够明白参加研究将包括哪些内容。在研究的过程中，我们也将随时准备解答您的任何问题。您可于所有问题获得解答后，才决定是否参与本项研究。这个程序称为「知情同意」，您将获得本知情同意书之副本以作记录。

1、研究背景

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的现状是：①发病率高，全世界肺癌发病率占有所有恶性肿瘤的第 1 位，2005 年中国肺癌的新发病例大约有 500,000 例，到 2025 年，亚洲非小细胞肺癌将占 80%；②死亡率高，约占所有恶性肿瘤死亡的 25%~30%，是男性和女性首位的癌症死因。据统计，60%~70%的非小细胞肺癌在诊断时已是晚期，而双药联合化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中已遇到了“瓶颈”。随着生物技术的进步，分子靶向药物—表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）的出现为非小细胞肺癌开辟了新的治疗途径，由于其单药使用方便，与细胞毒性药物作用机制不同，对患者免疫功能无明显抑制作用，长期应用耐受性好，生活质量影响较小，这些特点使得分子靶向药物成为晚期肺癌的理想选择。

多项研究表明，EGFR 基因突变与 EGFR-TKI 的敏感性相关，EGFR 突变阳性患者的有效率显著高于 EGFR 突变阴性的患者。但靶向药物过去主要是作为晚期肺癌患者化疗后的二、三线治疗。自 IPASS 研究公布至今已有 3 年，期间 IPASS 的结果一次次地被证实，从 WJOG3405 到 NEJ002，从 OPTIMAL 到 EURATC，我们都看到了 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者一线使用 TKI 治疗的客观缓解率可以达到约 70%，中位 PFS 10 个月左右，中位 OS 超过 20 个月，这都是在之前单纯化疗时代从未出现过的。在欧洲，口服的 EGFR-TKI—吉非替尼已获准用于表皮生长因子受体基因突变的非小细胞肺癌患者的一线治疗。在 SATURN 研究中，EGFR-TKI—厄洛替尼维持治疗显著延长了晚期 NSCLC 患者总体及 EGFR 阳性者的 PFS 期，提高了缓解率（12%对 5%）和疾病控制率（40.8%对 27.4%），提示一线化疗后立即给予维持治疗能够使更多 NSCLC 患者从治疗中获益，延缓疾病进展，

延长生存期。基于该研究结果，美国 FDA 批准了厄洛替尼用于局部晚期或转移性 NSCLC 的维持治疗。那么究竟在哪个阶段应用 EGFR-TKI 最为合理？目前仍有争论。

基于上述临床研究的思考，对于基因突变的 NSCLC 患者，EGFR-TKI 在一线治疗中的作用是否与化疗后进行维持治疗中的作用相同呢？目前尚未见到有关报道。维持治疗的治疗理念和思路，改变了目前一线治疗的固有模式，为一线和二线治疗架起了桥梁。同时基因突变患者获得的更高生存收益结果，把靶向药物和维持治疗模式带入了一线治疗的新时代。

2011 年我国完全自主知识产权的小分子靶向新药凯美纳（盐酸埃克替尼）疗效得到证实。该药与国内目前已上市的两个靶向药物盐酸吉非替尼和盐酸厄洛替尼相比，在化学结构、分子作用机理、疗效等方面类似，但具有更好的安全性。在 2010CSCO 年会上报告了其 III 期临床试验，初步的研究提示，埃克替尼的疗效、毒性与吉非替尼相似，且毒性方面可能更优。

本课题研究的主要目的：比较晚期 EGFR 突变阳性肺腺癌患者单纯一线埃克替尼治疗与一线化疗后进行埃克替尼维持治疗的生存差异。结果将提示在 EGFR-TKI 治疗突变人群中，单用 EGFR-TKI 和其作为一线化疗后维持治疗两组之间的疗效差别。

此外，尽管目前已有资料显示双药铂类方案后进行 EGFR-TKI 维持治疗能够改善无进展生存期及总生存期。但在靶向药物进行维持治疗前行多少周期一线化疗以及何种化疗方案合适尚未见有关报道。针对目前情况，本课题拟同时对以下问题进行初步探讨：比较晚期 EGFR 突变阳性肺腺癌患者行不同周期（2 周期/4 周期）不同方案（培美曲塞+顺铂/多西他赛+顺铂）的一线化疗后进行埃克替尼维持治疗的生存差异。

上述研究如果能够取得重大突破，将极大的丰富我们对靶向药物的进一步认识和理解，对目前分子生物靶向治疗药物的应用具有较大的科学意义及现实意义，具有可推广的临床应用价值及参考价值。

2、主要研究目的

比较 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者分别经盐酸埃克替尼一线治疗及一线化疗后维持治疗的生存差异。

3、研究过程和方法

本临床研究为一项随机、开放、对照、前瞻性、多中心临床研究。预计入组时间从 2012 年 04 月至 2013 年 04 月，共入组 100 例患者。

受试者筛选入组后采用 2:3 随机进行第 1 次分组，一组（A 组）受试者行埃克替尼

一线靶向治疗，进展后进行二线化疗，方案不限（培美曲塞+顺铂（PP）或者多西他塞+顺铂（DP）方案）；一组（B组）受试者行一线化疗，化疗前采用 1:1 随机进行第 2 次分组，受试者分别进入两种不同化疗周期（2 周期/4 周期）组，不同化疗周期组化疗前再采用 1:1 随机进行第 3 次分组，分别进入两种不同化疗方案（培美曲塞+顺铂（PP）或者多西他塞+顺铂（DP）方案）治疗组，对各组中达到 PR、CR、SD 的患者采用 EGFR-TKI 药物埃克替尼进行维持治疗（PD 的患者予埃克替尼二线治疗）。

每一位入选患者化疗前后根据病灶位置选用经气管镜或影像（B 超或 CT）引导下癌组织穿刺取活检。对所有留取的标本在解放军总医院肿瘤中心实验室进行 EGFR 基因突变相关检测。

随访：EGFR-TKI 药物治疗期间每 6 周随诊一次，随访内容包括：肿瘤病灶评估、血清肿瘤标志物等。EGFR-TKI 药物治疗 5 年或进展后，每 12 周随访一次，随访 1 年，随访内容包括：疾病进展状况以及生存状况。1 年后每半年随访一次，随访内容包括：疾病进展状况以及生存状况。每个病人最长随访 5 年，甚至长期随访。以无进展生存期(PFS)为主要观察终点，以总生存时间（OS），总体客观肿瘤缓解率（ORR），疾病控制率（DCR），疾病进展时间（TTP），肺癌症状和健康相关的生活质量（HRQoL）及安全性指标，为次要终点。

医生将就您的疾病与您谈话，询问您的健康问题，并给您做体检，还需要抽血作检查。

每进行一项临床研究，都需要研究设计人员、临床医生、护理人员、临床研究监查员、统计人员付出大量的时间与精力。研究申办者也付出了大量的经费与精力。您的合作是临床研究顺利进行的必要条件。如果您决定参加本研究，我们真诚地希望您能做到：

配合医生为您安排的检查与治疗，如果有不同意见或疑惑的地方，请与医生沟通，不要自作主张；

出现任何不适或病情变化，都应告诉您的医生；

治疗结束后，也要按计划随访；

请按以上几点去做，这也对您的病情观察和健康有益。

4、可能的风险与不适

在本研究中，试验过程中采集的血样（大约 15ml，分 3 次进行），15ml 的血样损失不会对您的身体造成任何不好的影响，其次采集的血样不作任何其他用途或研究方案外使用，将会被销毁。

如果您参加此研究，可能需要接受胸腔穿刺以留取组织标本，此项手术可能有以下风险：

1. 任何手术麻醉都存在风险。

2. 任何所用药物都可能产生副作用，包括轻度的恶心、皮疹等症状到严重的过敏性休克，甚至危及生命。

3. 此手术可能发生的风险：

1) 局部感染或败血症：局部穿刺点发生红、肿、热、痛，或全身感染如发热、寒战等；

2) 麻醉药过敏，药物毒性反应及其他麻醉意外；

3) 穿刺部位局部血肿，皮下气肿；

4) 心血管症状：穿刺期间可发生高血压、脑血管意外、心律失常、心包填塞、心跳呼吸骤停等；

5) 穿刺失败；

6) 术中、术后出血、渗液、渗血；

7) 胸膜反应：心悸、胸部压迫感、头晕、出汗、低血压休克；

8) 气胸、血气胸、皮下气肿，严重时危及生命；

9) 肺水肿；

10) 损伤肺脏、局部神经或其他组织、器官；

11) 穿刺处局部或胸膜腔感染，必要时需要置管引流；

12) 术后胸腔积液或气胸再次出现，必要时需要置管引流；

4. 如果患有高血压、心脏病、糖尿病、肝肾功能不全、静脉血栓等疾病或者有吸烟史，以上这些风险可能会加大，或者在术中或术后出现相关的病情加重或心脑血管意外，甚至死亡。

5. 术后如果体位不当或不遵医嘱，可能影响手术效果。

此外任何药物均有不良反应。

如果您进入化疗组可能出现如下不良反应：

全身反应如头晕、疲乏；消化道症状如食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等；骨髓抑制引起的血细胞减少，可能导致感染、出血、贫血等；肝、肾损害；心脏损伤；神经毒性；不孕不育；毛发脱落；药物对血管和组织刺激；药物渗漏引起的局部组织的坏死；药物过敏反应；治疗无效。除上述情况外，本医疗措施尚有可能发生其他并发症。

如果您进入盐酸埃克替尼治疗组：

I 期临床试验显示，76 例健康志愿者单次给药盐酸埃克替尼片剂 25mg 到 1025mg 等 10 个递增的剂量组，没有发现和药物有关的 2 级以上毒性反应。在研究中出现的不良事件较轻微，主要是阵发性头痛、腹泻，在观察期间均转归。偶见 ALT、WBC 异常，第二周复查也恢复正常。II 期试验结果显示，最常见的不良事件是皮疹，其次是腹泻和恶心。绝大多数这些不良事件属轻度，即 II 级或以下，不需要停药或其他临床干预。少数患者会出现转氨酶升高，但多为一过性，不需要停药或临床处理，继续用药后自行消失。

III 期临床试验安全性结果显示，埃克替尼的皮疹和腹泻发生率明显低于吉非替尼，皮疹发生率低于 50%，腹泻发生率低于 30%，且程度也明显低于后两者。

鉴于 I 到 III 期临床试验，已观察到少数患者一过性肝脏氨基转移酶轻度升高，应建议定期检查肝功能，特别是在服药前一个月内。肝脏氨基转移酶轻度升高的患者应慎用本品，肝脏氨基转移酶中度升高或以上的患者需暂停用药，监测氨基转移酶直至其升高缓解或消失，可恢复用药。

可能出现的严重不良反应为间质性肺病，包括间质性肺炎。间质性肺炎是晚期肺癌患者无论接受何种治疗都可能出现的较为常见的并发症。在既往使用化疗（发生率一般为 3%到 6%）和/或放疗（发生率一般为 10%到 15%）的晚期肺癌的临床研究中已观察到大量间质性肺病的发生。

间质性肺病通常急性起病，这些患者常以急性呼吸困难为主要表现，有时伴有咳嗽、低热。通常症状在短期内加重，患者常需住院治疗。放射学检查，包括 CT 检查，常显示肺部渗出、间质阴影伴有毛玻璃样改变。患者常有呼吸窘迫、动脉血氧饱和度降低。细菌学培养常阴性。部分病例激素治疗有效，但也有部分患者治疗无效死亡。如果患者伴有特发性肺纤维化、间质性肺炎、肺尘症、放射性肺炎或药物性肺炎，其死亡率会增加。

另外，本研究虽然已做过多项临床前研究、I-III 期临床研究，但仍可能出现一些未曾报道或未能预见的不良反应或不适。一旦出现任何不适，请您及时与医生联系，医生会对您进行合理的治疗。

本研究用药并不一定能完全改善您的非小细胞肺癌病情，因而您参与本临床试验期间，您的病情可能出现完全缓解或部分缓解，但也有可能病情没有改变或出现疾病进展。

5、关于妊娠

所有育龄女性和男性受试者都必须采取有效的避孕措施，采取避孕的时间为整个研究期间和研究结束后的至少 3 个月。

如果您是一名育龄期女性，您必须在整个研究期间避免怀孕，以免对胎儿的发育和健康造成不良影响。在你参加试验前要接受尿妊娠试验检查以确保怀孕妇女不能参加本研究。如研究期间，您怀疑自己怀孕，请立即联系医生，以便了解下一步该怎么做。

6、参加研究可能的受益

在研究期间，您将接受规范的治疗、全面的检查和细致的观察。您和社会将可能从本项研究中受益。此种受益包括您的病情有可能获得改善，以及本项研究可能帮助开发出一种新的治疗理论，以用于患有相似病情的其他患者。您将在研究期间获得良好的医疗服务。

此外，在试验过程中，您可获得免费赠药：

1、如果您入组盐酸埃克替尼一线治疗组，您可免费获得研究药物，直到您的病情进展。

2、如果您进入一线化疗组，如在化疗周期内您的病情未进展，您可免费获得盐酸埃克替尼研究药物维持治疗，直到您的病情进展。

3、如果您在化疗周期期间病情进展，则您可免费获得盐酸埃克替尼研究药物进行二线治疗，直到您的病情进展。

7、请您配合的事项

假使您选择参与本研究，研究期间请密切配合研究者的工作，并请您配合以下事项：

- ① 按时到医院随访；
- ② 请告诉医生试验过程的任何不适，以便医生对症处理；
- ③ 您必须归还空的研究药物包装盒和所有未使用的研究药物；
- ④ 您需要在研究过程中向医生或研究者提供有关您的健康资讯，特别是任何有利或不利的改变。如同先前所声明的，您或者您的性伴侣发现怀孕时，都必须立刻告知医师；
- ⑤ 假使您向其他医师求诊时，您必须告知他们，您正在参与本临床试验的研究；
- ⑥ 最重要的是关于本研究的药物及治疗过程您必须遵照医师的指导。在参与试验期间，不管您接受哪种治疗，不管您觉得是否与本临床研究药物有关，希望您告知您发生的所有症状。在参与试验期间请告知我们，任何服用常规药物的增加和改变。

8、退出研究

您参加研究是完全自愿的，因此您可以在任何时候决定退出研究，并且您作出的这一决定不会给您带来任何不利的影响，也不妨碍您接受其他治疗。另外，如果您不能遵守研究计划，或者医生从医疗角度或其它原因考虑，也可决定让您退出。在您参加的研究完成前，如果您因任何原因退出研究，医生将请您回访以便完成研究的最后程序。

9、研究药物引起伤害的补偿

从进入本项研究开始至试验持续的期间，如您发生了不良事件，该不良事件是否与本研究药物以及研究方案所需的诊断检查有关，应由研究者作出判定。确因研究药物以及研究方案所需的诊断检查引起的不良事件并对您造成伤害的，您可以在您所在的研究医院获得积极治疗，申办方将承担全部的医疗费用及相关法律法规规定的经济补偿。但申办方将不支付与本研究无关的费用。

10、保密

您的隐私将依法得到保护。医院及申办单位将对您的医疗记录保密。但申办者指定人员、国家食品药品监督管理局和其它政府注册部门和/或伦理委员会人员都可能需要查阅您的医疗记录以核对信息。您的医疗记录会成为研究数据，但这些数据及其分析结果中不会出现您的名字。如果这些研究结果在杂志上发表，也不会出现您的名字和身份信息。

11、研究的咨询

您有权随时了解与您有关的信息资料，研究人员将尽量详细回答您的每个问题和与研究相关事宜的咨询。如果您有任何与研究有关问题（包括参加研究所应履行的职责、享有的权利和可能遇到的研究相关伤害等），请与您的主治医生联系，联系方式：

姓名：

联系电话：_____

知情同意书签署页

我，签名者，已经阅读了接受“随机、开放、对照、前瞻性、多中心评价盐酸埃克替尼在 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者中进行一线和维持治疗的临床研究”知情同意书，并与我的主管医生进行了磋商。我完全理解本研究知情同意书的内容并自愿同意参加此项研究。

患者签名： _____	日期： __ _ _ _ 年 __ _ 月 __ _ 日
或 亲属签名： _____	
与患者关系： _____	日期： __ _ _ _ 年 __ _ 月 __ _ 日

我已对上述参加研究的自愿者解释了该项研究的有关细节，并且为他/她提供一份签署过的知情同意书。

医生签名： _____	日期： __ _ _ _ 年 __ _ 月 __ _ 日
-------------	-------------------------------