

知情同意书

研究标题: 一项评价 CM310 重组人源化单克隆抗体注射液在中重度特应性皮炎受试者中的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究

研究方案编号: CM310AD005

研究方案版本/日期: 4.0/2022 年 02 月 06 日

试验药物: CM310 重组人源化单克隆抗体注射液

研究申办者: 康诺亚生物医药科技(成都)有限公司

主要研究者: 张福仁

研究中心名称: 山东第一医科大学附属皮肤病医院

受试者编号: _____

尊敬的受试者:

我们将开展“一项评价 CM310 重组人源化单克隆抗体注射液在中重度特应性皮炎受试者中的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究”。本研究将邀请年龄 ≥ 18 周岁且 ≤ 75 周岁的成人中重度特应性皮炎受试者参加。

为了帮助您做出是否参加的决定,我们将尽可能详细地向您介绍本项研究的目的、方法、步骤、参加研究后可能给您带来的益处、风险和不适等,这个过程被称为“知情同意”。您也可以和亲属、朋友一起讨论,或者请研究医生给予解释,以便帮助您做出决定。

我们不能保证参加这项研究将对您患有的中重度特应性皮炎一定有益,但这项研究中获得的信息可能将有助于改善其他中重度特应性皮炎患者的未来治疗。

参加本研究是完全自愿的,无论是否参加本研究,您将来因各种疾病来本院就诊和治疗都不会受到影响。

如果您同意参加本研究, 您需要签署本知情同意书。您将获得一份签署的知情同意书, 上面包括进行知情同意的研究者或其授权人员的签名, 以及您的签名, 另一份由研究中心保存。

本研究由康诺亚生物医药科技(成都)有限公司申办, 本知情同意书下文称其为“申办者”。

整个研究流程预计最长需要 64 周, 包括首次给药前最长 4 周的筛选期、16 周的双盲治疗期、36 周的维持治疗期以及 8 周的安全性随访期。

研究的目的是什么?

本研究的主要目的是评估 CM310 重组人源化单克隆抗体注射液(以下简称为“CM310”)用于中重度特应性皮炎受试者的疗效, 次要目的是评估 CM310 的安全性、药代动力学特征、药效学效应及免疫原性。

研究药物是什么?

本研究使用的研究药物包括试验药物——CM310 和对照药物——安慰剂。二者均由康诺亚生物医药科技(成都)有限公司提供。

CM310

CM310 的活性成分为重组人源化抗人白细胞介素 4 受体 α 亚基单克隆抗体。药理研究表明 CM310 可高效阻断白细胞介素 4 和白细胞介素 13 与白细胞介素 4 受体 α 亚基的结合, 阻断下游信号通路活化, 抑制下游炎症因子的释放和蛋白表达及炎症细胞活性, 从而起到治疗中重度特应性皮炎的效果。CM310 仅用于临床试验, 尚未获得中国国家药品监督管理局的上市批准。

安慰剂

安慰剂是一种模拟药物, 外观与试验药物相似, 但不具药效。

研究药物如何给药?

双盲治疗期

双盲治疗期将采用随机分组的方式, 受试者按照 1:1 的比例随机分配至 CM310 组或安慰剂组, 即您有二分之一的几率接受 CM310, 有二分之一的几率接受安慰

剂, 接受何种研究药物将根据您的随机分配结果决定。双盲治疗期内您和您的研究医生都不知道您接受的是 CM310 还是安慰剂。但在紧急情况下, 即获知您所使用的药物非常必要时, 您的研究医生可以了解。

双盲治疗期内您共将接受 8 次研究药物给药, 每两周给药一次。若您进入 CM310 组, 您将于治疗第一天接受 600 mg CM310, 此后每次接受 300 mg CM310; 若您进入安慰剂组, 您将接受 8 次安慰剂给药。

无论接受 CM310 或是安慰剂, 均将采用皮下注射的方式给药。注射部位为腹部, 在右下腹、右上腹、左下腹和左上腹中选择 1 个部位进行皮下注射 (首次给药时选择 2 个部位, 每个部位最多 2 mL)。若您的腹部不适合皮下注射, 可选择上臂或大腿。

维持治疗期

若您在双盲治疗期属于 CM310 组, 维持治疗期间您将继续接受 300 mg CM310 给药; 若您在双盲治疗期属于安慰剂组, 维持治疗期首次给药时您将接受 600 mg CM310, 此后每次接受 300 mg CM310。维持治疗期间每两周给药一次, 共将给药 18 次。给药途径与双盲治疗期相同。

本研究中, 相邻两次给药的间隔不得少于 11 天。每次给药时, 需要您前往研究中心, 由研究医生进行皮下注射, 每次注射完成后需在研究中心留观 30 分钟~1 小时, 以监测是否有任何过敏反应或注射部位反应的体征或症状。

共有多少人参加这项研究?

本试验共计划入组 500 例受试者: CM310 组 250 例, 安慰剂组 250 例。

为什么邀请您参加这项研究?

邀请您参加本研究是由于您患病超过 1 年且筛选时特应性皮炎诊断明确, 并且有可能符合进入本研究的条件。然而, 若您有意愿参加本研究并签署了知情同意书, 您还将接受更加详细的筛选检查/评估, 只有符合了全部入组标准才能进入本研究。

若您未能进入本研究, 您原本应接受的治疗不会受到影响。

研究是怎样进行的?

本研究包括最长 4 周的筛选期、52 周的治疗期（包括 16 周的双盲治疗期和 36 周的维持治疗期）、8 周的安全性随访期。

筛选期

若您决定参加本研究并签署了本知情同意书，您需在首次给药前 28 天内接受筛选访视，以确认您是否符合入组标准。

您需从签署知情同意书开始连续每日涂抹两次保湿润肤剂（丝塔芙，由申办者统一提供）作为基础治疗，直至完成研究（或提前退出）。随机前需保证至少有一周的基础治疗。如您对申办者提供的保湿润肤剂感觉不适，可换用其它非处方保湿润肤剂，但应尽量在研究期间保持一致。

筛选期需要提供如下信息或进行如下检查/评估：

- 核对入选/排除标准。
- 收集人口统计学资料，包括年龄、性别、民族、吸烟史、饮酒史、月经史。
- 收集病史及治疗史，包括：
 - 初次患病时间；
 - 筛选前至少 6 个月内特应性皮炎的治疗情况（具体药物/治疗、用法用量、起止时间等）。如有重要治疗如生物治疗（由研究者判断），即使 6 个月以前的也应记录；
 - 筛选前至少 6 个月内其他疾病发生情况（病名、发病时间等）。如有与特应性皮炎相关的重要疾病或其他重要疾病（由研究者判断），即使 6 个月以前的也应记录；
 - 筛选前至少 1 个月内其他疾病的治疗情况（具体药物/治疗、用法用量、起止时间等）。如有重要治疗（由研究者判断），即使 1 个月以前的也应记录；
 - 筛选前至少 6 个月内的手术情况（手术名称、日期等）。如有重要手术（由研究者判断），即使 6 个月以前的也应记录。
- 测量生命体征，包括血压、脉搏、呼吸、体温。
- 测量身高、体重。
- 传染病筛查，包括乙型肝炎筛查（乙肝五项，必要时可增加乙型肝炎病毒

脱氧核糖核酸)、丙型肝炎筛查(丙型肝炎病毒抗体,必要时可增加丙型肝炎病毒核糖核酸)、人免疫缺陷病毒筛查(人免疫缺陷病毒抗体)、结核病筛查(正侧位胸部 X 线,可根据研究中心诊疗常规增加其他相关检查)、梅毒筛查(梅毒螺旋体抗体)。

- 体格检查,包括头面部、眼部、耳鼻喉部、口腔、皮肤、淋巴结、呼吸系统、心血管系统、腹部、泌尿生殖系统(必要时)、肌肉骨骼、神经系统和精神状态。
- 12 导联心电图检查。
- 实验室检查,包括血常规、血生化、尿常规。
- 血妊娠试验(仅限女性受试者,绝经后女性除外)。
- 受试者日记卡填写培训,及瘙痒数字评估量表评分培训。此后您需每天进行瘙痒数字评估量表评分(尽量在每天同一时间完成),并将分数记录于受试者日记卡中。
- 发放受试者日记卡。
- 皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表评分培训。
- 完成疗效评价,包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特异性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。
- 记录不良事件。
- 记录合并用药。

双盲治疗期

您需将在首次给药当天接受“基线访视”,完成基线检查/评估,并复核入选/排除标准,若您仍符合本研究的入组条件,将进入为期 16 周的双盲治疗期。期间您需在规定的时间内返回研究中心,接受 8 次研究药物给药,完成相应的检查/评估,以及药代动力学、药效学、免疫原性血样采集。给药访视时,安全性检查以及除瘙痒数字评估量表评分(每日进行)外的其他疗效评价,需在给药前完成。

双盲治疗期内,您需继续每日涂抹两次保湿润肤剂作为基础治疗。

基线访视(访视 2, 第 1 天, 0 周):

- 首次给药前再次核对入选/排除标准,确保您仍符合入组条件。

- 随机。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征，检查项目同筛选期。
- 体格检查，检查项目同筛选期，可接受首次给药前 7 天内的检查结果。
- 12-导联心电图检查，可接受首次给药前 7 天内的检查结果。若有采血，应在采血前或采血后 20 分钟后进行。
- 血常规、血生化、尿常规检查：检查项目同筛选期，可接受首次给药前 7 天内的检查结果。
- 血妊娠或尿妊娠试验（仅限女性受试者，绝经后女性除外）。
- 完成疗效评价，包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集：给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 或安慰剂给药（详见“研究药物如何给药”）。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 3（第 15 天±3 天，2 周）：

- 测量生命体征，检查项目同筛选期。
- 完成疗效评价，包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。
- 药代动力学、药效学血样采集：给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 或安慰剂给药（详见“研究药物如何给药”）。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 4（第 29 天±3 天，4 周）：

- 特应性皮炎部位拍照

- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 5 (第 43 天±3 天, 6 周):

- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。
- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 6 (第 57 天±3 天, 8 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。

- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 7 (第 71 天±3 天, 10 周):

- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特异性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。
- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 8 (第 85 天±3 天, 12 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特异性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 9 (第 99 天±3 天, 14 周):

- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特异性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。

- 接受 CM310 或安慰剂给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 10 (第 113 天±3 天, 16 周):

- 测量体重。
- 传染病筛查, 检查项目同筛选期。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 体格检查, 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化、尿常规检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集: 维持治疗期首次给药前 2 小时内进行。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

若您 在双盲治疗期内提前终止了治疗但未退出研究, 应尽可能于末次给药后 14±3 天完成“治疗结束访视”(访视流程同访视 10), 并完成末次给药后 6 周 (±7 天) 的安全性随访和末次给药后 10 周 (±7 天) 的“研究结束访视”。具体流程如下:

末次给药后 6 周 (±7 天):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。

- 血妊娠或尿妊娠试验（仅限女性受试者，绝经后女性除外）。
- 完成疗效评价，包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

末次给药后 10 周 (±7 天):

- 测量体重。
- 传染病筛查，检查项目同筛选期。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征，检查项目同筛选期。
- 体格检查，检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化、尿常规检查：检查项目同筛选期。
- 血妊娠试验（仅限女性受试者，绝经后女性除外）。
- 完成疗效评价，包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、药效学、免疫原性血样采集。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

若您在双盲治疗期内提前退出研究，应完成“提前退出访视”（访视流程同上述“末次给药后 10 周”），应尽可能保证样本采集时间或安全性检查时间接近受试者退出研究的时间。“提前退出访视”时，若有 3 天之内的某些操作、检查及评估，则相应操作、检查及评估可豁免。

维持治疗期

在完成访视 10 的评估后, 您将进入为期 36 周的维持治疗期。期间您需每两周 (± 3 天) 返回研究中心进行一次访视, 接受 18 次 CM310 给药, 完成相应的检查/评估, 以及药代动力学、免疫原性血样采集。给药访视时, 安全性检查以及除瘙痒数字评估量表评分 (每日进行) 外的其他疗效评价, 需在给药前完成。

维持治疗期内, 您需继续每日涂抹两次保湿润肤剂作为基础治疗。

访视 10 (第 113 天 \pm 3 天, 16 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。

访视 11 (第 127 天 \pm 3 天, 18 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 12 (第 141 天 \pm 3 天, 20 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征: 检查项目同筛选期。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 13 (第 155 天 \pm 3 天, 22 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。

- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 14 (第 169 天±3 天, 24 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征: 检查项目同筛选期。
- 体格检查: 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 15 (第 183 天±3 天, 26 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 16 (第 197 天±3 天, 28 周):

- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 17 (第 211 天±3 天, 30 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 18 (第 225 天±3 天, 32 周):

- 测量体重。
- 传染病筛查: 检查项目同筛选期。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征: 检查项目同筛选期。
- 体格检查: 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 尿常规检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 19 (第 239 天±3 天, 34 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 20 (第 253 天±3 天, 36 周):

- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 21 (第 267 天±3 天, 38 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 22 (第 281 天±3 天, 40 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征: 检查项目同筛选期。
- 体格检查: 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集: 给药前 2 小时内进行。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 23 (第 295 天±3 天, 42 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。

- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 24 (第 309 天±3 天, 44 周):

- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 25 (第 323 天±3 天, 46 周):

- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征: 检查项目同筛选期。
- 体格检查: 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化检查: 检查项目同筛选期。
- 尿常规检查: 检查项目同筛选期。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

访视 26 (第 337 天±3 天, 48 周):

- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。

- 收集合并用药。

访视 27 (第 351 天±3 天, 50 周):

- 接受 CM310 给药 (详见“研究药物如何给药”)。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

治疗结束访视 (访视 28, 第 365 天±3 天, 52 周):

- 测量体重。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 体格检查, 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化、尿常规检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠或尿妊娠试验 (仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集。
- 回收/发放受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

治疗期间, 您将接受指定剂量的研究药物, 不允许对剂量进行调整。但是, 如果您发生了不良事件或因其它原因需要暂停研究药物给药, 之后研究者可根据具体情况考虑恢复给药, 或直接终止治疗甚至退出研究。如考虑恢复给药, 则两次给药间隔建议不超过 28 天。

若您在维持治疗期内提前终止了治疗但未退出研究, 应尽可能于末次给药后 14±3 天完成“治疗结束访视”, 以及后续的安全性随访期, 直至完成“研究结束访视”(访视 29)。

安全性随访期

完成共计 52 周的治疗后, 您将进入为期 8 周的安全性随访期, 并于研究结束时返回研究中心接受“研究结束访视”(访视 29)。各项检查中若发现有临床意义的异常情况, 研究者需采取适当措施并追踪, 直到恢复、稳定、有其他的解释或无法再与您取得联系。这意味着可能在方案规定的最后一次访视之后仍需进行观察。

安全性随访期内, 您需继续每日涂抹两次保湿润肤剂作为基础治疗, 直至完成研究(或提前退出)。

研究结束访视(访视 29, 第 421 天±7 天, 60 周):

- 测量体重。
- 传染病筛查, 项目同筛选期。
- 特应性皮炎部位拍照。
- 测量生命体征, 检查项目同筛选期。
- 体格检查, 检查项目同筛选期。
- 12 导联心电图检查。
- 血常规、血生化、尿常规检查: 检查项目同筛选期。
- 血妊娠试验(仅限女性受试者, 绝经后女性除外)。
- 完成疗效评价, 包括研究者整体评分法、湿疹面积及严重程度指数、特应性皮炎累及体表面积、皮肤病生活质量指数、患者湿疹自我评价、欧洲五维健康量表。
- 药代动力学、免疫原性血样采集。
- 回收受试者日记卡。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

若您在维持治疗期或安全性随访期提前退出了研究, 需进行“提前退出访视”, 具体的操作、检查及评估同“研究结束访视”(访视 29)。若有 3 天之内的某些操作、检查及评估结果, 则相应操作、检查及评估可豁免。

整个研究期间, 研究者可根据您的实际情况, 安排计划外访视。

受试者的义务

在您决定是否参加本研究时, 请仔细考虑如上所列的检查对您的日常学习、工作、家庭生活等可能的影响, 并考虑时间与交通问题。一旦进入研究, 您需要:

- 遵从研究人员的指示, 按时前往或离开临床研究病房, 按时按量接受给药, 按时抽取血样及完成各项检查/评估。
- 自您签署知情同意书至完成研究(或提前退出), 您需连续每日涂抹两次保湿润肤剂(丝塔芙, 由申办方统一提供)作为基础治疗。如您对丝塔芙感觉不适, 可换用其它非处方保湿润肤剂, 但应尽量在研究期间保持一致。
- 研究期间按照要求完成瘙痒数字评估量表评分, 填写受试者日记卡, 访视时带回受试者日记卡。
- 告知研究医生或相关人员有关您健康状况的任何变化, 包括任何有利或不利的变化。
- 告知研究医生或相关人员参加研究后您出现的所有不适症状, 无论您觉得是否与本研究药物相关。
- 为保护试验申办者的利益, 研究期间和研究结束后您无权将研究内容和结果透露给其他任何人和机构。
- 若您对研究涉及的检查和步骤有任何疑问, 可以向研究医生咨询。

研究期间, 对于您使用其他药物或治疗有一定的要求, 有些药物或治疗允许使用, 有些不允许, 具体请见下方的描述。

研究期间允许使用的合并用药/治疗包括:

研究期间允许接受皮肤基础护理(清洁和沐浴, 包括漂白浴)、非处方保湿润肤剂、局部麻醉剂、抗组胺药、局部和全身性抗感染药物等。

如果研究者评估您需要使用抗组胺药物, 建议首选第二代或第三代 H1 受体阻断剂, 且建议自本研究首次给药前 7 天起稳定使用。研究期间可以由研究者根据您的情况(评分、症状等)给予抗组胺药物治疗或者停用抗组胺药物。

如果您在筛选前开始使用处方保湿润肤剂或含有神经酰胺、透明质酸、尿素或丝聚蛋白降解产物等添加剂的保湿润肤剂, 则研究期间可以稳定剂量继续使用。

在您使用任何方案规定外的治疗或者药物前, 请尽可能的通知研究医生, 并在研究医生的指导下使用。

此外, 下文“研究期间禁止使用的合并用药/治疗”中未提到的药物也允许使用, 但务必在使用任何药物前告知研究医生。

研究期间禁止使用的合并用药/治疗:

- 外用糖皮质激素或外用钙调磷酸酶抑制剂或外用磷酸二酯酶 4 抑制剂或其他用于治疗特应性皮炎的外用制剂;
- 变应原特异性免疫治疗 (脱敏治疗);
- 其他抗 IL-4R α 单克隆抗体、抗 IgE 单克隆抗体、其他单克隆抗体类药物或其他生物制剂;
- 免疫抑制剂/免疫调节药物, 如全身性糖皮质激素、环孢素、霉酚酸酯、干扰素 γ 、JAK 抑制剂、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等;
- 减毒活疫苗 (允许接种灭活疫苗如新型冠状病毒灭活疫苗, 建议接种时间与研究药物给药间隔 ≥ 7 天);
- CM310 以外的研究性药物;
- 任何影响 CM310 药效评价的治疗 (如治疗特应性皮炎的中药汤剂、中草药、紫外线治疗等)。

如果您使用了上述药物, 除非经研究者和申办者讨论认为您仍然可以接受研究治疗, 否则您须终止治疗并退出研究。

补救治疗:

研究期间, 如果研究者评估需要 (即, 如果因您特应性皮炎的症状和体征恶化需要医疗干预), 研究者可能采用原本禁止使用的药物以进行补救治疗。

第一步补救治疗将采用外用糖皮质激素 (糠酸莫米松, 由申办者提供; 如果对糠酸莫米松不耐受, 也可选择其他外用糖皮质激素) 和外用钙调磷酸酶抑制剂 (他克莫司, 由申办者提供)。如可行, 补救治疗开始时间尽可能不早于首次给药后第 4 周。此时研究药物可继续使用。

若外用糖皮质激素或外用钙调磷酸酶抑制剂补救治疗 7 天后, 特应性皮炎症状仍未得到改善, 研究者可能将补救治疗措施升级为全身性药物 (例如全身性糖皮质

激素或非糖皮质激素全身性免疫抑制剂/免疫调节药物)。此时研究药物治疗将立即停止。研究者将尽可能在给予任何补救治疗之前对您进行有效性和安全性评估(例如疾病严重程度评分、实验室检查等)。如有必要,可以进行计划外访视。当全身性补救药物治疗完成后,如研究者和申办者讨论认为合适,您可恢复使用研究药物,但不能早于全身性补救药物最后一次给药后的 5 个半衰期。如您最终因全身性补救药物而提前终止研究治疗,如果可能,建议您在研究药物末次给药后 14 天(±3 天)进行“治疗结束访视”,并完成后续为期 8 周的安全性随访直至“研究结束访视”。

避孕要求:

● 对女性受试者:

为了避免给胎儿带来风险,本研究不会招募孕妇或者正处于哺乳期的女性作为受试者。如果您是绝经前女性受试者,筛选时将对您进行血妊娠试验,结果必须为阴性,并且首次给药当天进行的血妊娠或者尿妊娠试验也必须为阴性,您才能继续参加本研究。如果有性生活,您必须同意从筛选检查到研究药物末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。如果您在研究过程中怀孕了,必须立即告知研究医生,并将退出研究;如果您在研究结束后怀孕了且距离研究药物末次给药不足 3 个月,也请您立即告知研究医生。

● 对男性受试者:

您必须同意从筛选检查到研究药物末次给药后 3 个月内采取医学上有效的避孕措施。如果您的女性伴侣为有生育能力的女性,则自筛选日至研究药物末次给药后 3 个月内,您的女性伴侣也必须采取有效的避孕措施。如果您的伴侣在研究过程中或研究药物末次给药后 3 个月内怀孕了,必须立即告知研究医生。

妊娠风险:

如果您或您的伴侣在试验期间意外妊娠,您应立即告知研究医生,并停止使用研究药物(女性受试者),研究医生将建议您或您的伴侣立即终止妊娠,但是否终止妊娠由您们自行决定。如果您或您的伴侣坚持妊娠,将自己承担相应的风险与后果。

将会如何处理受试者的生物样本?

研究期间将采集您的血液和尿液样本用于安全性检查。此外,还将采集您的血液样本用于考察研究药物的药代动力学特征、药效学效应和免疫原性,这些研究对您的特应性皮炎的治疗没有直接获益。军科正源(北京)药物研究有限责任公司(地址:北京市昌平区科学园路 33 号)将负责这些血液样本的检测分析及保证核查需求的剩余样本的保存。本研究采集的所有生物样本均在国内进行检测和保存,不需要出境。

研究结束后,任何剩余的属于您的血液样本若超出本研究规定范围的保留或者申办者将来如果对样本进行与此项研究相关的任何新的分析,将均会请求您的许可,即,将会要求您签署一份新的同意书,以允许进一步使用该样本。您有权拒绝。

研究期间您需接受的血液样本采集及采血量如下:

血生化检查采血 12 次,每次 3 mL,共 36 mL;血常规检查采血 12 次,每次 2 mL,共 24 mL;传染病筛查采血 4 次,每次 3 mL,共 12 mL;药代动力学采血 12 次,每次 2 mL,共 24 mL;药效学采血 6 次,每次 4 mL,共 24 mL;免疫原性采血 11 次,每次 4 mL,共 44 mL;以上共计 164 mL。

若您绝经前女性受试者,还需在筛选访视和研究结束访视接受血妊娠试验,每次采血 2 mL。若您在双盲治疗期提前终止研究治疗,所接受的药效学采血次数可能多于 6 次(最多增加 2 次采血,每次采血 4 mL)。此外,研究者可在必要时为您安排计划外检查(例如若您的某次检查结果异常且研究者判定有临床意义,则可能在后续访视时复查或增加计划外访视,直至恢复正常或异常无临床意义)。因此,完成全部试验流程的总采血量可能会略多于上述总采血量。

参加本研究可能的风险和不良反应

使用任何药物治疗后都有可能发生副作用(即不良反应)。但也不是人人都会出现,您也未必会出现全部这些不良反应,但是只要使用了这类药物就有可能出现其中的不良反应。

CM310 已完成的非临床安全药理学和毒理学试验均体现了其良好的安全性,并且在已完成的 I 期健康人临床研究、Ib/IIa 期中重度特应性皮炎患者研究、IIb 期

中重度特应性皮炎患者研究中, 均显示 CM310 具有良好的安全性和耐受性, 所有不良事件的严重程度均为轻度或中度, 均未发生严重不良事件或死亡事件。

I 期健康人研究中, 接受 CM310 治疗的 25 例受试者有 15 例 (60.0%, 15/25 例) 受试者在给药后发生了共计 27 例次不良事件。其中, 有 3 例 (12.0%, 3/15 例) 受试者发生的 4 例次不良事件判定与 CM310 相关, 分别为: 1 例受试者发生中度甘油三酯升高 (未进行治疗自行改善), 1 例受试者发生轻度丙氨酸氨基转移酶升高 (未进行治疗自行改善) 和轻度天门冬氨酸转移酶升高 (未进行治疗自行痊愈), 1 例受试者发生轻度斑疹 (未进行治疗自行痊愈)。

Ib/IIa 期中重度特应性皮炎患者研究中, 接受 CM310 治疗的 29 例受试者有 16 例 (55.2%, 16/29 例) 受试者在给药后发生了 25 例次不良事件。其中, 有 9 例 (31.0%, 9/29 例) 受试者发生的 10 例次不良事件判定与 CM310 相关, 分别为: 1 例受试者发生中度带状疱疹 (对症治疗后好转)、3 例受试者发生轻度结膜炎 (2 例未进行治疗自行痊愈, 1 例对症治疗后痊愈)、1 例受试者发生中度荨麻疹 (对症治疗后痊愈)、1 例受试者发生轻度注射部位红斑 (未进行治疗自行痊愈)、1 例受试者发生轻度室上性期外收缩 (未进行治疗自行好转)、1 例受试者发生轻度荨麻疹 (未进行治疗自行痊愈)、1 例受试者发生轻度中性粒细胞计数升高 (未进行治疗自行痊愈) 和轻度白细胞计数升高 (未进行治疗自行痊愈)。

IIb 期中重度特应性皮炎受试者研究中, 共发生 28 例次与研究药物相关的治疗期不良事件, 均为 1 级或 2 级不良事件。CM310 高剂量 (600 mg + 300 mg) 组中, 与研究药物相关的治疗期不良事件分别为荨麻疹、结膜炎、上呼吸道感染 (均为 2 例次); 注射部位痛、瘙痒、血肌酸磷酸激酶升高、脱发 (均为 1 例次)。CM310 低剂量 (300 mg + 150 mg) 组中, 与研究药物相关的治疗期不良事件分别为: 注射部位反应 (2 例次), 上呼吸道感染、血胆红素升高、感觉减退 (均为 1 例次)。

已上市的同类药物达必妥在超过 6000 例的人体试验中, 发生率略高的不良事件包括注射部位反应、结膜炎和口腔疱疹, 这些不良事件都轻微可控。达必妥上市说明书中报道的发生率超过 1% 的不良反应有: 口腔疱疹、注射部位反应、结膜炎、角膜炎等, 均为轻度且无需处理, 或使用人工泪液可有效控制。

此外, 血液采集常见的不良反应包括采样部位疼痛、淤青、红肿。尽管可能性很小, 也可能出现感染、出血过多、凝血或晕厥的情况。您可能需在筛选期接受一次常规的胸部 X 线检查 (用于结核病筛查), 期间将会受到微量辐射。虽然现有数据显示本研究药物安全性良好, 但还可能存在一些目前无法预知的风险、不适、药物相互作用或不良反应等。

如果您在研究期间接受了安慰剂给药, 或如果 CM310 治疗效果不佳, 您的病情在参加研究后可能不会得到改善, 甚至可能会加重。届时, 经研究者评估 (即, 如果因您特应性皮炎的症状和体征恶化需要医疗干预), 研究者可能使用其他药物对您进行补救治疗。

如果在研究中您出现任何不适, 或病情发生新的变化, 或任何意外情况, 不管是否与研究药物有关, 请务必及时告知研究医生。研究期间研究医生将密切关注您可能出现的不良事件, 并在必要时及时给予对症治疗。

参加本研究可能的获益

参加本研究可能会使您获得一种新的中重度特应性皮炎药物的治疗, 该药物对治疗您的疾病可能有效, 也可能无效。

有哪些可替代的治疗

是否参加本研究完全出自您的自愿, 如果您选择不参加本项研究, 这对您获得常规医疗不会带来任何不良影响。

针对您所患的中重度特应性皮炎, 目前主要的治疗方法为外用糖皮质激素和外用钙调磷酸酶抑制剂等。抗组胺药物也可能用来暂时性改善症状。研究医生将根据您的病情讨论其他可用的治疗措施或药物。

参与本研究的费用与补贴

临床研究期间, 您所接受的基础治疗 (丝塔芙) 和研究药物均由申办者提供。若研究者判断您需要进行补救治疗, 所使用的外用糖皮质激素 (糠酸莫米松) 或外用钙调磷酸酶抑制剂 (他克莫司) 由申办者提供。临床研究期间, 您接受的研究药物治疗和以上列出的各项相关检查均为免费。

您不会因为参与本研究而得到报酬。但申办者将为其参加本研究给予一定的补贴, 具体如下:

- 每次到医院进行访视的交通补贴: 税后人民币贰佰元整 (¥200.00), 最终补贴金额按实际到院访视次数计算;
- 每次有采血的访视时对您进行采血的营养补贴: 税后人民币叁佰元整 (¥300.00), 最终补贴金额按实际到院参加的采血访视次数计算。

如果您参加完整个研究, 将获得上述总计壹万元整 (¥10000.00) 的补贴 (最终补贴总额将按实际到院访视次数及参加的采血访视次数计算)。此外, 在研究期间, 如果您出现异常的检查结果, 为保证您的安全, 研究者可能安排计划外的检查, 发生上述费用的情况, 均按照上述每次访视的补贴金额进行计算。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

与研究相关损伤的赔偿

康诺亚生物医药科技(成都)有限公司已为本研究购买了保险, 若您在临床研究的过程中发生与试验相关的损害或死亡, 申办者将为您承担诊疗费用及相应的经济补偿。

是否一定要参加并完成本研究?

是否参加这个研究完全是自愿的。如果您不愿意, 可以拒绝参加, 这对您目前或未来的卫生医疗不会有任何负面影响。即使同意参加之后, 也可以在任何时间无需任何理由退出本研究, 而且这同样不会影响您获得正常的医疗服务。当您决定不再参加本研究时, 希望能及时告知研究医生, 研究医生可就您的健康状况提供建议和指导。

一旦有任何可能会影响您决定是否继续参与本研究的信息, 我们会及时告知您。

申办者或者监管机构也可能在研究期间终止本研究。如果发生本研究提前终止的情况, 我们将及时通知您, 研究医生会根据您的健康状况为其下一步的治疗计划提供建议。

对于中途退出的受试者, 出于安全性考虑, 我们有末次随访计划, 您有权拒绝。

如果您决定退出本研究, 或研究医生决定安排您退出本研究, 申办者有权使用您退出研究之前收集的、与研究相关的任何信息。在您退出之后, 研究者将严密保存其相关信息直至最终销毁, 期间不会继续使用或透露这些信息。

参加本研究是否会保密?

您参加本研究的信息将会得到保密, 您的个人信息(如姓名、身份证号码、地址、联系方式)不会被本中心研究人员以外的人员知道。研究中心将会以编码的形式将研究信息传送给申办者或与申办者合作的公司, 这些信息将不包括您的姓名、身份证号码(若有)、地址或其它可识别您身份的个人信息。您的研究记录将保存在有锁的档案柜中, 仅供研究人员、申办者及其授权人员查阅。

国家药品监督管理局的代表、负责该研究审评的伦理委员会成员、申办者代表或其委托的合同研究组织相关人员可能需要查看您的研究记录, 这些人员查看原始记录资料, 是为了确保研究过程和/或研究数据符合法律和法规, 确定在研究中收集的信息是准确的, 并且不会侵犯您的隐私。如果试验结果公开发表, 您的身份不会被公开。签署本知情同意书表示您已经同意上述使用您的研究记录的行为。

您的试验数据, 例如研究记录、健康信息、缓解情况、发生的任何不良反应以及试验期间的检查结果, 将由研究人员收集, 提交给申办者。申办者可能会将结果提供给全球的药政机构, 结果也可能被用于研究报告、科学演讲或出版, 但申办者将采用统一标准在当地法律允许的范围内保护您的信息安全。申办者未来可能需要重新分析来源于此试验的数据, 对数据进行进一步的统计分析, 研究结果也可能被用于未来的医学研究, 这些研究都需要在获得伦理委员会审查同意后才能实施。如果您任何时间决定退出本研究, 截至到那时所收集的数据仍将被提交给申办者。

您在本研究中获得资料(包括已进行的所有检查结果)将会保存在计算机和书面文档中, 资料中不会出现您的姓名。这些资料可能用于在我国或其他国家药物注册, 在此过程中申办者或者第三方将使用这些记录。研究机构保存本项研究信息与数据至试验药物被批准上市后五年, 五年期满后销毁, 记录的保存和销毁过程均会严格按照现行法律/法规的要求进行。

关于研究药物的新信息

在您参加研究的过程中, 您的研究医生会及时与您沟通与本研究药物有关的最重大进展和可能产生的新的不良反应, 这些信息会及时更新到知情同意书中。您充分了解及阅读新版本的知情同意书后, 可以决定是否仍愿意继续参加研究。如果您决定不再继续参与研究, 您的研究医生将安排您的后继治疗。如果您决定继续参与研究, 会要求您签署一份新的知情同意书。

同样, 如果获得新信息, 您的研究医生可能会不经过您的同意停止您的参与。如果出现这种情况, 研究医生将会向您解释相关原因, 并协助安排您的后继治疗。

如有疑问该与谁联系?

如果您对此项研究的任何部分存在疑问, 可以在任何时间向研究医生提出有关本研究的任何问题, 他们将尽力帮助您解决问题。

研究医生联系方式如下:

姓名:

研究中心名称: 山东第一医科大学附属皮肤病医院

电话:

如果研究期间您觉得权益受到侵犯, 且不愿意与研究医生或研究小组进行讨论, 可与伦理委员会联系:

伦理委员会名称: 山东第一医科大学附属皮肤病医院医学伦理委员会

电话: 0531-87298847

致谢

感谢您阅读本知情同意书并了解本研究的内容。医学科学的发展和进步离不开临床研究, 您的参与将为医学科学进步做出贡献。作为此项研究的研究者和申办者, 我们将时刻铭记您的贡献, 并对您表示最诚挚的感谢!

知情同意书签字页

研究标题: 一项评价 CM310 重组人源化单克隆抗体注射液在中重度特应性皮炎受试者中的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究

受试者同意声明

我已经阅读并理解了本知情同意书的内容, 我已被告知了本研究的背景、目的、步骤、风险及获益等情况, 我有充足的时间来考虑是否参加此研究, 我也有足够的时间和机会进行提问, 我对问题的答复都理解且很满意。

我也被告知, 当我有问题、想反映困难、顾虑、对研究有建议、或想进一步获得信息、或为研究提供帮助时, 应当与谁联系。

我允许在这项研究中收集和使用我的个人信息, 我同意按照此知情同意书所述采集并使用我的生物样本。

我知道我可以随时退出此研究, 无需给出任何理由, 并且知道提前退出不会影响我的治疗或权益。

我会得到这份知情同意书, 上面包含我和研究者或其授权人员的签名。

我同意参加此研究。

受试者姓名: _____ (正楷) 联系电话: _____

受试者签名: _____ 日期: _____年____月____日

(若受试者不能读写, 还需公正见证人在下方签名)

公正见证人姓名: _____ (正楷) 联系电话: _____

公正见证人签名: _____ 日期: _____年____月____日

研究者或其授权人员声明

我已告知该受试者本研究的背景、目的、步骤、风险及获益等情况，给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论，并解答了其有关研究的问题。

我已告知他/她当遇到与研究相关的问题时可随时与研究医生联系，遇到与自身权利/权益相关问题时随时与医院伦理审查委员会联系，并提供了准确的联系方式。

我已告知他/她可以无需任何理由随时退出本研究。

我已告知他/她将给他们这份知情同意书，上面包含他/她和我（或我授权人员）的签名。

研究者或其授权人员姓名：_____（正楷） 联系电话：_____

研究者或其授权人员签名：_____ 日期：____年____月____日