

未成年人参加临床试验 父母亲/法定监护人须知说明书

试验项目正式名称： 异染性脑白质营养不良（MLD）新生儿早期诊断筛查
试验项目名称之简要说明： 为伦巴第大区所有新生儿制定的筛查分析，以提早识别异染性脑白质营养不良（MLD）的患者。异染性脑白质营养不良是一种可能导致患者死亡的罕见病，但早期发现并治疗可以挽救患者的生命。
试验单位或机构： 新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心
试验协调中心或（若与试验单位不同）协调研究员 试验协调中心：新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心 试验协调员：Cristina Cereda 博士
已登记或即将登记参加试验的医疗中心/诊所及登记识别码（如适用） 识别码 _____ 医疗中心/诊所名称 _____
首席研究员（注明当地试验负责人） 姓名 _____ 隶属机构 _____
赞助者/资助基金会 布兹 Buzzi 基金会（Telethon 基金会特别资助专款）
伦理委员会 伦巴第大区第一区（Territoriale Lombardia 1）伦理委员会

本说明书由以下部分组成：

- A. 前言
- B. 试验信息：摘要及重要关键信息

C. 试验信息：试验内容详细说明

D. 同意书

附件

附加文件 尊敬的女士/先生，您好，

这份文件包含了关于试验项目的详尽说明。我们恳请您务必拨冗仔细阅读，并与试验小组成员进行详尽的一对一面谈，面谈将不限时间，旨在让您能充分理解本试验研究项目、解答您的疑虑。之后，您方可同意参与试验。

A. 前言

尊敬的女士/先生（法定监护人），您好，

我们建议您的孩子/您监护的未成年人参加本文件说明的临床试验项目。

您有权全盘了解试验研究的目的和性质后，以您的自由意志做出是否授权参与的决定。

本文件旨在向您全面性地介绍试验的性质、目的、受试者将参与的内容，以及您的权利和责任。

2

我们请您务必仔细阅读以下内容，文件开头所列出的参与本项目的研究人员都将随时为您解答疑问。您能想到的所有问题都不是无关紧要的，因此，请无需害怕、大胆提问！

除了我们的说明之外，您还可以与您的家庭医生/儿科医生、亲属，或其他受您信任的人讨论本文件中的建议。您有绝对充足的时间来做决定；您也可以将尚未签名的文件副本带回家，再次仔细阅读考虑或与他人讨论后再做决定。

若您决定您的孩子/您监护的未成年人将不参加试验，您的孩子仍然会得到与其病症相符的最佳护理照顾。

您的拒绝参加试验绝不会被解读为缺乏信任。

为了更容易理解本文件的内容，试验中心提供了最广泛使用的不同语言版本。

若因为某些缘故使得您无法在知情同意书上签字，也可以选择以适当的替代工具来记录您表达同意的意愿，例如，在至少一名公证人在场的情况下，录制同意音频或视频。

当您阅读完本文件后，我们期望您可能有的任何问题都能得到满意的解答，若您决定授权让您的孩子参加本次的试验研究，我们将请您正式签署同意书，同时，您将收到一份纸质副本留存。

首席研究员

B. 试验信息：摘要及重要关键信息

异染性脑白质营养不良（MLD）是一种致命的遗传性疾病，由溶酶体贮积引起，与由 ARSA 基因中的芳基硫酸酯酶 A（arylsulphatase A）变异有关。芳基硫酸酯酶 A 的突变会导致脑硫脂（sulfatide）沉积在中枢神经系统、周围神经系统和其他组织，导致神经细胞周围的髓鞘脱落，从而造成运动障碍和认知功能丧失，在早期发病的案例中，更不乏死亡案例。在欧洲，发病率为 <1.1 比 100,000>，也就是每十万名新生儿中，会有 1.1 名罹病患儿，因而被定义为罕见疾病。根据出现运动和认知障碍的发病时间来分，MLD 可分为以下四型：婴儿型（出生后 30 个月内）、儿童早期型（2 岁半至 6 岁之间）、儿童青少年型（6 至 16 岁之间）和成人型，其中，以早期发病的婴儿型及儿童早期型最为致命。目前，已有若干医学治疗方案可以延缓发病时间、减缓病程进展，其中，包括已获得欧盟委员会批准使用的疗法，包括，造血干细胞（HSC）移植、针对青少年和成人型 MLD 患者的自体造血干细胞移植的基因治疗（GT），也就是将患者自体的 CD34+ 细胞导入慢病毒载体（Lentivirus），激活引起病变的芳基硫酸酯酶 A（arylsulphatase A）、以及专门针对儿童和新生儿的基因治疗法 OTL-200。有鉴于早期诊断至关重要，伦巴第大区的新生儿筛查重点实验室将本试验的首要目标设定为以新生儿筛查为基础，开发诊断 MLD 所需的分析方法，从法定新生儿筛查项目所采集的血液样本开始，从样本上残留的血液物质进行串联质谱法来测定脑硫脂。若第一次检测呈阳性，则需重复检测，并测量 ARSA 酶。若第二次检测结果仍呈阳性，则需要做进一步的对照组样本检测，在此种情况下，医院或分娩中心将联系新生儿的父母亲/法定监护人以取得有效血液样本。若进阶检测的结果仍呈阳性，儿童患者将被转往米兰的圣拉斐尔医院（Ospedale San Raffaele di Milano）的重点临床研究中心，通过测定白细胞中的 ARSA 酶的活性、测定 24 小时内尿液中的脑硫脂沉积量，以及通过 ARSA 基因测序来检测两种致病突变来完成诊断过程（圣拉斐尔医院的基因检测仍需取得父母亲/法定监护人的书面同意）。最后，针对个别患儿的状况，制定合适的医学治疗策略、开始进行治疗。

本章节旨在简明扼要地介绍本次试验研究的关键信息，在后续章节将提供更多详细信息，以便您决定是否同意您的孩子/您所监护的未成年人参与本项试验。

- 为什么我们需要授权同意让孩子参与这个实验？

我们需要获得您的授权方能让您的孩子参加由布兹基金会（Buzzi Foundation）资助的临床试验，因为您的孩子可能患有异染性脑白质营养不良症（MLD），若能早期发现并以现有疗法予以治疗，能避免生命陨落。

您的孩子/您监护的未成年人被列入参与本次试验候选人之列，因为他/她表现出一些相关的临床病症，这些病症将在章节 C 中更详细说明。

- 这个临床试验的主要目的是什么？将有多少中心和患者参与？

本临床试验的目的是为了回答一个问题：“在新生儿筛查中，脑硫脂呈阳性的新生儿可能患有异染性脑白质营养不良症吗？”

试验的次要目的

本试验将在伦巴第大区新生儿筛查重点实验室内进行，属于新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心的一部分，试验将涵盖 100,000 名受试者。

试验的次要目的，包括开发类似新生儿筛查的检测，方便在未来纳入伦巴第大区现已施行的其他罕见病的法定强制性新生儿筛查中。

此外，基于遗传病理学，也能针对检测呈阳性的新生儿的其他家庭成员给予扩展式诊断。

最后，通过本试验将获得重要的流行病学数据，从而更好地推估伦巴第大区内异染性脑白质营养不良症的发病率。

- 针对我们孩子的疾病，你们提供的常规协助是什么？

本次试验中，脑硫脂检测呈阳性的新生儿将转往重点临床研究中心，并在该中心做确认性诊断的测试；若这些测试也呈阳性，将会为患者提供医学治疗方案或持续观察的策略。

- 我们有选择是否参加试验的自由吗？

您可以自由选择是否同意让孩子参加试验。即使现在同意加入，您也可以随时改变主意。

- 如果我们决定放弃让我们的孩子参加这次临床试验，我们有什么其他的选择？

若经过深思熟虑之后，您决定放弃让您的孩子/您监护的未成年人参加本次的试验，您的孩子/您监护的未成年人仍将遵循伦巴第大区现行法律规定，进行常规强制性的新生儿筛查。

此外，您还可以决定是否参加另一项正在进行的试验。

- 如果我/我们决定同意参加试验，接下来会发生些什么？

如果您决定让孩子参加试验，我们不需要另外采集样本，只需要使用法定强制性新生儿筛查中已采集的血片样本。事实上，脑硫脂检测所需要的生物材料是新生儿筛查血片卡上的残留物。与所有的新生

儿筛查检测程序一样，只有在检测结果呈阳性时才会与您联系，并将您的孩子转往米兰圣多纳托集团 (Gruppo San Donato) 旗下的圣拉斐尔医院 (IRCCS San Raffaele) 的重点临床研究中心。

针对试验期间所制定的所有测试程序，将在“本项试验中计划进行哪些测试、检查或程序？”的问答中详细说明。

- 如果我/我们决定同意参加试验，会有哪些潜在风险和好处？

参加任何临床试验都有好处及潜在风险，因此在做出决定之前，建议您请务必仔细权衡利弊得失。事实上，本项试验研究几乎不存在其他潜在风险，因为无需在常规强制性新生儿筛查项目之外额外采集任何血样。参加试验的好处在于有机会提早诊断出一种可能致命的罕见病，并且提早进行有效治疗、挽救生命。此外，对于病患的家庭成员来说也有优势，因为在得知新生儿的检测为阳性时，其他家庭成员也有机会接受诊断分析，以确定是否为病原携带者。

- 预期的好处

对受试者的好处：有机会提早诊断出一种可能致命的罕见病，并且提早进行有效治疗，挽救生命。此外，对于病患的家庭成员来说也是优势，因为在得知新生儿的检测为阳性时，其他家庭成员也有机会接受诊断分析，以确定是否为病原携带者。

对其他患者的好处：通过参与临床试验，您的孩子/您监护的未成年人将为针对新的疾病诊断检测的开发做出贡献。未来，其他患有相同疾病的患者也将受益。此外，患者的家人也有机会接受相同疾病的诊断。

潜在风险

参与此项研究试验并无任何潜在风险。

- 我们的授权同意可以更动吗？我们可以决定让我们的孩子/我们监护的未成年人退出临床试验（自愿退出）吗？

您可以随时、以任何理由决定让您的孩子/您监护的未成年人退出试验，而无需详细说明您的决定。

如果您决定不再让他/她参加试验，请尽快通知任何一位参与试验的医生/生物研究员。

试验医生/生物研究员有责任随时向您通报试验中可能影响您继续授权同意参加的意愿的任何变化。

- 是否存在违背我们意愿而中断试验（提前终止）的原因？

如果出现以下情况，试验医生/生物研究员可能会中断您的孩子/您监护的未成年人的试验：

- 孩子的健康状况发生变化，继续参加试验可能会造成危害；
- 有新的信息数据出现，且参加试验不再符合孩子的最佳利益；

- 您的孩子/您监护的未成年人不遵守参加试验的约定规则；
- 试验因主管机关或发起人的缘故而中断。

如果您撤回同意或试验暂停，患者仍能根据现行法律接受的法定强制性新生儿筛查。

C. 试验信息：试验内容详细说明

1. 本次临床试验研究的目的是为何？

截止目前为止，针对异染性脑白质营养不良的早期检测筛查，仅由 La Marca 教授领导的研究团队在托斯卡纳的迈耶医院（Ospedale Meyer）进行过小规模测试，而本研究目的在于进一步优化发展这个早期检测筛查。为了成功优化发展任何一项筛查，必需进行一系列的测试，从而定义正常参考值的区间，超过参考值上限，则可以认定受试者在所进行的测试中为阳性。以本研究而言，则是为了优化从常规采集的强制性新生儿筛查的一滴血样中所测定的脑硫脂数据来推断病理是否存在的筛查。然而，即使四种脑硫脂的检测结果均呈阳性，仍不足证明为确诊病例，仍需要进行更精确的诊断测试。目前，这些诊断测试可在圣拉斐尔医院的临床研究中心，也是参与本研究的第二个中心内进行。

接受试验的患者群体为何？试验期间会有哪些阶段？

- 本研究可大致分为两个阶段：

第一阶段

伦巴第大区出生的新生儿，在其父母/法定监护人签署知情同意书之后，接受检测。检测将在隶属于 ASST Fatebenefratelli Sacco 的米兰布兹（V. Buzzi）儿童医院的新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心内的新生儿筛查重点实验室进行。

第二阶段

如果第一阶段筛查结果呈阳性，患儿将被转往米兰圣拉斐尔医院的重点临床研究中心，也是本研究的第二个中心，负责以诊断测试来确认筛查阳性结果，具体测试方式包括测量白细胞中的 ARSA 酶的活性、24 小时内尿液中脑硫脂的数值，以及 ARSA 基因突变检测。一旦确诊，重点临床研究中心将负责为患儿制定治疗方案并进行必要的监测。

- 受试者将根据以下列出的标准被纳入或排除在研究之外：

纳入标准

原则上，所有接受法定强制性新生儿筛查的伦巴第大区诞生的新生儿，且其父母/法定监护人已签署相关参加试验的知情同意书。

排除标准

接受法定强制性新生儿筛查的伦巴第大区诞生的新生儿，但其父母/法定监护人**未**签署相关参加试验的知情同意书。

- 新的测试制定在采集新生儿筛查的期间，也就是出生后 48 至 72 小时内进行。
采用串联质谱法进行血样分析，使用 UPLC-MS/MS 系统的 ABI SCIEX API 4000 Perkin Elmer 分析仪，搭配 Kinetic C8 Column 2.6 μm 50x2.1 mm 色谱柱。通过色谱分析和随后的串联质谱鉴定，可以鉴定出 4 种脑硫脂（C16、C16-OH、C16:1 和 C16:1-OH），在患病的状态下，这些脑硫脂会在中枢神经系统、周围神经系统以及其他内脏组织中的溶酶体（细胞内的小细胞器）积聚。
- 目前，针对异染性脑白质营养不良症，欧盟委员会已于 2020 年底批准一种有效的基因疗法，可以挽救患者的生命，因为这些毒性物质（脑硫脂）的积累将不可避免地导致患者死亡。然而，目前缺乏一套针对区域性所有人口进行的早期诊断系统，且本疾病属于罕见病的一种，及早诊断亦可及早治疗。有鉴于诊断的空缺，促使伦巴第大区的重点实验室开展一项以新生儿筛查为基础的早期检测试点项目，进而提早筛查出可能患病的新生儿。
- 若新生儿的脑硫脂筛查结果呈阳性，如同法定新生儿筛查中的其他项目结果，医院/分娩中心将与父母/法定监护人联系，并将新生儿转往米兰圣拉斐尔医院，专职异染性脑白质营养不良病症的重点临床研究中心。
- 本研究为多中心的研究，其中包括两个测试医院的新生儿筛查、功能基因组学和罕见疾病中心，主要开展第一阶段新生儿筛查，以及圣拉斐尔医院的重点临床研究中心，将针对异染性脑白质营养不良进行诊断确认及治疗管理。

临床试验大纲

请参阅本文附件 1 中的图表。

2. 如果我们授权同意参加试验，需要进行哪些测试、检查和程序？

参与本试验研究的新生儿，除根据伦巴第大区现行法规在出生后 48 至 72 小时内进行的法定强制性新生儿筛查来采集的血液样本外，无需再进行其他血样采集。第一阶段的 MLD 筛查检测，将使用法定强制性新生儿筛查后的血样残留物来进行。筛查检测结果为阴性的新生儿，将不需要进一步的诊断或检查，此外，除非明确向医院/分娩中心提出要求，亦不会主动告知阴性结果。检测结果为阳性的新生儿，则会转往米兰圣多纳托集团（Gruppo San Donato）旗下的圣拉斐尔医院（IRCCS San Raffaele），由儿童免疫血液学的 MLD 重点临床研究中心接手，并向您（新生儿的父母/法定监护人）建议一项或多项的确认性检测，其中包括一项基因检测，同时，重点临床研究中心也将另外请您签署与这些检测

相关的知情同意书。若确认性检测结果仍呈阳性，重点临床研究中心会建议您让孩子进行基因治疗，您可以在获得足够的信息、并签署相关的知情同意书之后，再选择是否接受基因治疗。关于第二阶段所需的回诊频率和持续时间、测试和治疗，以及完整护理方案等详细信息，请参阅 MLD 重点临床研究中心提供的知情同意书。

本试验中预见的每项检查或侵入性疗程，都将提供相关的医疗行为知情同意书。

3. 如果我们授权同意参加试验，我们的孩子/未成年人可能会面临哪些风险？

本试验研究对新生儿没有潜在风险。事实上，研究中使用检体是法定强制性新生儿筛查采集血样的残留物。对新生儿的健康会带来真正风险的行为，反而是放弃参加此项试验，因为新生儿无法自行确认是否患有 MLD，这种疾病在欧洲的新生儿发病率为 <1.1 比 100,000 >（非常罕见）。

4. 我们将会收到进一步诊断测试结果中的偶然发现吗？

脑磷脂的生化检查通常不会出现偶然发现。但是，对于新生儿接受的检测中可能出现的偶然发现，父母/法定监护人有权选择“不愿意知情”。在圣拉斐尔医院进行的基因检测可能出现的偶然发现，您可以在院方提供的相关信息表/知情同意书中，找到关于该检测可能出现的偶然发现的详细说明。

5. 有必要告知我们的家庭医生/儿科医生吗？

考虑到筛查结果呈阳性的新生儿未来可能面临的医学治疗途径，我们建议预先告知您的家庭医生/儿科医生新生儿即将参与的试验研究。当然，若在您签署知情同意书时，新生儿尚未有指定的保健儿科医生的情况下，应告知分娩中心的儿科医生/新生儿科医生，同时，一封写给家庭医生/儿科医生的信函会交给您——新生儿的父母/法定监护人留存，您可在确认了指定的保健儿科医生或自选的儿科医生后，将信函转交给儿科医生。

6. 如果我们决定同意让孩子参加试验，我们与孩子所需要负担的承诺以及责任有哪些？（说明不超过半页）

有关受试者的责任，包括：

- 严格遵守负责试验的医护人员的指示与要求，并确保准时出席试验。
- 明确告知负责试验的医生：
 - 受试儿童/未成年人正在服用的所有药物，包括非传统药物；
 - 试验期间出现及曾经出现的任何副作用；
 - 在实验中心以外的任何医院或医疗机构就诊或入住的记录；

- 目前或过去曾经参加过的其他临床试验名称。

7. 我/我们需要支付任何费用来参加试验吗？我/我们可以报销费用支出吗？我们的孩子/未成年人会获得补贴金吗？

您无需承担因您的孩子/您监护的未成年人参加试验而产生的任何费用，这些费用将由布兹基金会（Fondazione Buzzi）收到的 Telethon 基金会特别资助款中全额支出。

此外，参与本试验不会给予任何经济上的补贴。

8. 如果我们的孩子/我们监护的未成年人因参加试验而受到伤害怎么办？

本试验研究属于非侵入性、非药学性的观察性研究，因为本研究仅在法定强制性新生儿筛查项目中，进行一项额外的生化检测，而使用的检体是依法采集的新生儿血液样本。依照 2009 年 7 月 14 日由劳动、卫生和社会政策部公布关于《为保护参与药品临床试验的受试者而制定的保险政策最低要求》法令中第 4 条第 1 款的规定“本法令规定的义务不适用于非侵入性试验（或观察性研究）”因此，本试验研究不提供额外的保险。

转往 MLD 重点临床研究中心所进行的第二阶段试验期间，因将会进行新的诊断检测和可能的治疗，亦可能会带来一些无法明确预知的不便和风险。因此，若您决定让孩子继续参加第二阶段的临床试验，临床研究中心将为您的孩子/未成年人保险，并为您具体说明细节。

9. 在试验期间，我们孩子的健康数据，包括个人身份资料将如何被处理，以及谁可以访问这些数据？

所以的数据资料，包括因试验目的和药物警戒相关之必要范围内搜集的个人资料及健康数据，将按照欧盟法规《通用数据保护条例》（GDPR 679/2016），及 2018 年 8 月 10 日公布的第 101 号法令之规定，予以保护处理。具体而言，与受试者有关的文件将保存在安全的地方，受试者的完整姓名除试验研究人员外，不会以任何明文形式揭露，而是以受试身份代码取代。

这些匿名数据，仍可能受到主管监察机构的控制，并可能在科学出版物（期刊、医学会议等）刊登。

因试验目的而收集的临床数据及所进行的检测结果将按法律规定的期限妥善保存，之后将被销毁。仅在下列情况下，这些数据不会被销毁：a) 由于在试验期间已进行匿名化处理，并无法通过这些数据追溯到您的子女/您监护的未成年人的身份；b) 您明确知情，且获得您明确同意的情况下。

若个人数据资料需被转移到第三国或国际组织，则将采用《通用数据保护条例》（GDPR 679/2016）第 46 条的数据转移相关规定，给予所有保障。

更多信息请查阅附件“数据资料处理意说明书”。

10. 因试验研究所采集的儿童/未成年人的生物样本将会如何处理，以及谁可以接触到这些样本？

生物样本仅限于本试验研究使用，并将经过假名化处理，这是一种允许修改和掩盖自然人的个人和敏感数据的技术，防止这些数据可直接或轻易地追溯到特地的自然人。

试验结束后，这些生物样本将与法定强制性新生儿筛查的样本相同，将在保存 5 年后予以全数销毁。只有在下列情况下，样本不会被销毁：a) 由于在试验期间已进行匿名化处理，并无法再通过这些样本追溯到您孩子/未成年人的身份；或 b) 您明确知情，且获得您明确同意生物样本库保存样本的情况下。

11. 我/我们将如何获得试验结果？

试验负责人承诺当试验研究结束后，会将所收集的数据资料整理、分析、总结，并将研究结果向科学界公开发表。

法律规定所有试验参加者有权取得研究结果。因此，您可以要求参与试验医生/生物研究员向您通报试验的一般结果。

12. 本试验是否得到伦理委员会的批准？

本试验研究已于 2023 年 12 月 6 日由伦巴第大区第一区伦理委员会审查批准。伦理委员会同时也确认本试验符合欧盟《良好临床试验规范》和《赫尔辛基宣言》中阐明的伦理原则，并且确认您的孩子/您监护的未成年人的安全、权利和福祉将会得到保障。

13. 如果想取得关于本次临床试验的更多信息，我们可以联系谁？

ASST FBF SACCO

新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心

Cristina Cereda 博士

电话：02/63635262

电子邮件：cristina.cereda@asst-fbf-sacco.it

IRCCS 圣拉斐尔医院

儿童免疫血液学研究中心

Francesca Fumagalli 博士

电话：0226434472-4387

电子邮件：fumagalli.francesca@hsr.it

14. 如果我/我们决定同意让未成年子女参加试验，有任何需要，可以与谁联系？

如果您在试验期间有任何疑问或突发、不可预期的事件，包括与进行中的治疗、副作用、放弃试验的等有关的疑问，您可以与下列研究员联系：

ASST FBF SACCO

新生儿筛查、功能基因组学和罕见病研究中心

Cristina Cereda 博士

电话：02/63635262

电子邮件：cristina.cereda@asst-fbf-sacco.it

IRCCS 圣拉斐尔医院

儿童免疫血液学研究中心

Francesca Fumagalli 博士

电话：0226434472-4387

电子邮件：fumagalli.francesca@hsr.it

如果您认为有与您的未成年人子女参加的试验相关事件需要向上级机关反应，您可直接向批准该试验的伦理委员会（伦巴第大区第一区伦理委员会）、试验中心的健康管理部门（ASST FBF SACCO）或主管当局（AIFA）提出。

15. 如果在试验仍在进行期间中，我们的未成年子女成年了，会发生什么情况？

如果您的孩子/您监护的未成年人在试验期间年满法令成年，在法律上，他/她已可独立对与自己相关的事物做出选择，因此，他/她本人将需要提交一份新的知情同意书。

附件

- 1. 研究概述
- 2. 数据资料处理同意书

- 3. **附加文件**：致家庭医生/儿科医生的通知函

向父母或法定监护人完整提供将未成年人纳入临床试验须知说明书的送达证明
(临床试验名称：异染性脑白质营养不良 (MLD) 新生儿早期诊断筛查)

负责传递信息的

日期

时间

签名

试验医生/生物研究员全名