

**DATE: 25 SEP 2009**

**RE: LETTER OF AMENDMENT #1 FOR HPTN 058: A Phase III randomized controlled trial to evaluate the efficacy of drug treatment in prevention of HIV infection and death among opiate dependent injectors**

**Final Version 2.0, 16 September 2008**

**IND # 73,797**

---

THE FOLLOWING INFORMATION IMPACTS THE HPTN 058 STUDY AND MUST BE FORWARDED TO ALL RESPONSIBLE INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS (IRB)/ETHICS COMMITTEES (EC) AS SOON AS POSSIBLE FOR THEIR INFORMATION AND REVIEW. THIS LETTER OF AMENDMENT MUST BE APPROVED BY YOUR IRB/EC BEFORE IMPLEMENTATION.

THE MODIFICATIONS IN THIS LETTER OF AMENDMENT RESULTS IN A CHANGE TO THE INFORMED CONSENT FORMS. THEREFORE, SUBJECTS WHO PREVIOUSLY PROVIDED INFORMED CONSENT AND ARE ENROLLED IN THE STUDY NEED TO BE RE-CONSENTED ONCE THE REVISED INFORMED CONSENTS ARE APPROVED BY THE IRB/EC.

THIS LETTER OF AMENDMENT AND ANY IRB/EC CORRESPONDENCE MUST BE FILED IN THE SITE REGULATORY FILE AND IN OTHER PERTINENT FILES. SUBMISSION OF THESE DOCUMENTS TO THE DAIDS/RCC PROTOCOL REGISTRATION OFFICE THROUGH THE HPTN CORE IS NOT REQUIRED UNLESS THE CHANGES RESULT IN A CHANGE TO THE INFORMED CONSENT FORM FOR THE SITE.

### **第 1 节：修订及其基本原理摘要**

#### **1. 干预可接受性评估**

对于纳入到安全期的每位参加者在 4 周访问时，及所有的参加者在第 26 周和第 52 周访问时必须完成干预可接受性评估。在研究方案中，进行这些评估的工作人员并未清晰的界定。其目的是为了获得一个客观的、无偏差的评估。尽可能由那些未直接涉及参加者的治疗或咨询的现场工作人员完成本评估。

#### **2. 为了评估在试验期间丙型肝炎发生率，对那些之前丙型肝炎检测阴性的参加者在第 52 周、第 78 周、第 104 周、第 130 周、第 156 周增加丙型肝炎检测。**

#### **3. 52 周不良事件报告**

研究方案阐述，52周时所有的死亡和至少与研究药物可能相关的严重不良反应必须作为EAE/SAE报告。

4. 改变了当参加者需重新使用研究药物时咨询研究方案安全审查小组（PSRT）的限度。

5. 血浆储存

研究方案明确，为了质控在所有需HIV检测的访问点需要储存血浆。

6. 短期药物治疗和长期药物治疗

“戒毒治疗”和“替代治疗”分别以“短期药物治疗（ST-MAT）”及“长期药物治疗（LT-MAT）”所取代。取代词更准确的描述研究方案治疗分组并且与当前的医学术语更一致。

## 第2节：研究方案修订的执行

以下细节的修订将正式并入下一次完整修订的研究方案。研究方案正文中删除的部分加删除线标识出，增加的部分以粗体字标识出。

1. 干预可接受性评估

*2.3.2，安全性和可行性研究阶段的评估，倒数第2段：*

完成第4周的研究时每位参加者要完成干预的可接受性评估。**只要有可能，推荐不**参与咨询或药物干预部分的工作人员完成这些评估。

*5.5.1, 26 和 52 周访问*

**只要有可能，推荐不**参与咨询或药物干预部分的工作人员完成这些评估。

2. 在第52周、78周、104周、130周、156周增加丙型肝炎检测

- 研究方案大纲

次要目标：

### 6.比较两组的丙型肝炎发病率

## 2.2 次要目标

### 6. 比较两组的丙型肝炎发病率

- 整个研究期间的评估

#### 5.5.1 第 26 周和 52 周访问

- 肝炎检测 ( 若需要，在第 26 周进行乙型肝炎检测。若需要，在第 26 周和第 52 周进行丙型肝炎检测 )

#### 5.5.2 第 78 周、104 周、130 周和 156 周访问

- 若需要，进行丙型肝炎检测

- 7.2.2 次要终点

### 7. 比较两组的丙型肝炎发病率

- 7.7.2 其他分析

### 6. 比较两组的丙型肝炎发病率

附录 IX I-A：项目实施程序和评估时间表 ( 主研究 )

程序/评估	筛查 入组/随 访	即分组	干预及随访	随访
-------	-----------------	-----	-------	----

		第 1 周 的 第 1 天	第 1- 12 周	第 13- 15 周	第 16- 25 周	第 26 周	第 27- 51 周	第 52 周	第 78 周	第 10 4 周	第 13 0 周 1	第 15 6 周 1
乙型肝炎 <sup>6</sup> and e <sup>6</sup>	X					X <sub>11</sub>						
丙型肝炎 <sup>6</sup>	X					X <sub>12</sub>		X <sup>12</sup>	X <sub>12</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>12</sub>

<sup>6</sup> 筛查完成后，若有临床指征，肝炎检测可能在参加者第一年的任一时间进行。将按照当地的规定进行乙型肝炎检测，若需要，给随机分组的参加者提供乙肝疫苗。

11 若需要，进行乙型肝炎检测

12 若需要，进行丙型肝炎检测

附录 III-B：安全评估阶段参加者入组知情同意书样本

随访：

在第6个月（26周）和第12个月（52周）随访中，医生将为您做身体检查并询问您健康状况。研究人员将抽取约14ml血液（约3匙的量或当地语言表述的同等量）。您的血样将保存在当地的实验室。在血样上不标注您的名字。血样将被送到当地实验室检测您的肝、肾和一般健康状况，包括若需要在第26周进行乙型肝炎检测和第26周和第52周进行丙型肝炎检测。我们将尽快将检测结果告诉您，通常是1周。

其后，每6个月（第78周、104周、130周和156周），除了丙型肝炎检测外，为了检测HIV，我们将抽取约5ml血液。

若在任何时间，您的乙型肝炎或丙型肝炎检测为阳性，我们将向您解释检测结果的意义，若需要将指导您进一步检查。

附录 III-D：主研究阶段入组知情同意书样本

*随访：*

在第6个月（26周）和第12个月（52周）随访中，医生将为您做身体检查并询问您健康状况。研究人员将抽取约14ml血液（约3匙的量或当地语言表述的同等量）。您的血样将保存在当地的实验室。在血样上不标注您的名字。血样将被送到当地实验室检测您的肝、肾和一般健康状况，包括若需要在第26周进行乙型肝炎检测和第26周和第52周进行丙型肝炎检测。我们将尽快将检测结果告诉您，通常是1周。

其后，每6个月（第78周、104周、130周和156周），除了丙型肝炎检测外，为了检测HIV，我们将抽取约5mL血液。

若在任何时间，您的乙型肝炎或丙型肝炎检测为阳性，我们将向您解释检测结果的意义，若需要将指导您进一步检查。

## 2. 第52周的不良事件报告

- 6.2 不良事件报告要求

特定时期（52周随访）之外发生的不良事件无需主动报告；但研究现场工作人员一旦得知有死亡，以及任何至少可能与研究药物相关的意外情况，严重不良反应发生，必须报告。

### 3. PSRT 有关恢复用药的咨询

- 3.5.1 失访

替代治疗组参加者回访时将重新接受 BUP/NX 治疗的服药评估，根据临床判断恢复用药，可能重新需要开始药物导入。参加者自入组之日起服药不会超过 52 周。

- 4.4.1 暂时停药或剂量调整标准

在咨询 PSRT 之后才能根据临床医生的判断做出参加者暂停服药后恢复用药的决定。

无论是自己要求还是由于失访暂停服药的参加者要根据临床研究医生的判断才能恢

复治疗。如果停药超过 2 周或更长，需要重新开始药物导入。有关暂停服药或调整药物剂量具体内容见治疗手册。

### 4. 血浆保存

- 附录 I-A: 程序和评估时间表 ( 主研究 )

程序/评估	筛 查	入 组/ 随 机 分 组	干涉及随访						随访			
			第 1- 12 周	第 13- 15 周	第 16- 25 周	第 26 周	第 27- 51 周	第 52 周	第 78 周	第 104 周	130 周 <sup>1</sup>	156 周 <sup>1</sup>
实验室检查												
血浆保存	X					X		X	X	X	X	X

- 附录 III-A:安全性研究阶段参加者筛查知情同意书样本

- 如果您同意参加研究筛查，我们将做哪些工作？

您的血样将保存在当地实验室。血样上不标注您的姓名。部分血样用于检测 HIV。部分剩余的血样将被临时保存，用于方案增加的相关检测。如果您同意，其余剩下的血样将被保存并用于今后的 HIV 相关研究。您将为此签署一份单独的知情同意书。我们将使用快速 HIV 检测方法，20 到 40 分钟就出结果。

- 附录 III-B:安全性研究阶段参加者入组知情同意书样本

*随访:*

在第 6 个月 ( 第 26 周 ) 和第 12 个月 ( 第 52 周 ) 访问时, 医生将对您进行身体检查，并询问您的健康情况...

之后每六个月一次 ( 第 78、104、130、156 周 ) ，我们将抽取大约 5 毫升血液以检测您是否有 HIV 合并丙肝病毒感染。部分血样将立即用于方案设计的检测，部分血样将临时保存用于方案特定的检测。

如果您同意，其他剩余的血样将被保存用于今后的 HIV 相关研究。您将为此签署一份单独的知情同意书。

- 附录 III-C: 主研究阶段参加者筛查知情同意书样本

- 如果您同意参加研究筛查，我们将做哪些工作？

您的血样将保存在当地实验室。血样上不标注您的姓名。部分血样用于检测 HIV。部分剩余的血样将被临时保存，用于方案增加的相关检测。如果您同意，其他剩余的血样将被保存并用于今后的 HIV 相关研究。您将为此签署一份单独的知情同意书。我们将使用快速 HIV 检测方法，20 到 40 分钟就出结果。

- 附录 III-D:主研究阶段参加者入组知情同意书样本

*随访:*

在第 6 个月 ( 第 26 周 ) 和第 12 个月 ( 第 52 周 ) 访问时, 医生将对您进行身体检查, 并询问您的健康情况。

之后每六个月一次 ( 第 78、104、130、156 周 ) , 我们将抽取大约 5 毫升血液以检测您是否有 HIV 合并丙肝病毒感染。部分血样将立即用于方案设计的检测, 部分血样将临时保存用于方案特定的检测。

如果您同意, 其他剩余的血样将被保存并用于今后的 HIV 相关研究。您将为此签署一份单独的知情同意书。

## 6. 短期药物治疗对比长期药物治疗

在整个方案和知情同意书中, “ 短期药物治疗” 替代“ 戒毒治疗” , “ 长期药物治疗” 替代“ 替代治疗” 。