

C0221001 C10 G1-G2-G3
Ce feuillet d'information
est approuvé par
le Comité d'Ethique

C0221001-1001

Étude visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et la concentration sanguine de doses simples et multiples de PF-06730512 administrées à des volontaires sains par perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée

CALENDRIER DE L'ETUDE C0221001

Produit: PF-06730512

Cohorte 10 - Groupe 1

Jour	Date	Heure	Lieu	Parking	But de la visite (détails voir feuillet d'information)	
Screening A jeun 4h avant	Ma 12/12/2017	07h45	Bruxelles: CAH	Lennik	Examen de sélection	
		09h00				
		10h15				
		09h45	Hasselt	Salvator		
Période 1						
-1	A jeun 12h avant	Lu 08/01/2018	10h00		Admission	
1		Ma 09/01/2018	Hospitalisation		Journée pharmacocinétique	
2		Me 10/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
3		Je 11/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
4		Ve 12/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
5		Sa 13/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
6		Di 14/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
7		Lu 15/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
8		Ma 16/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
9		Me 17/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
10		Je 18/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
11		Ve 19/01/2018	Hospitalisation	Bruxelles: PCRU	Erasme	
12		Sa 20/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
13		Di 21/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
14		Lu 22/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
15		Ma 23/01/2018	Hospitalisation		Journée pharmacocinétique	
16		Me 24/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
17		Je 25/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
18		Ve 26/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
19		Sa 27/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
20		Di 28/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
21		Lu 29/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
22		Ma 30/01/2018	Sortie		Sortie de l'unité à 12h	
29	Pas à jeun	Ma 06/02/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
Paie ment partiel: Réception du paiement maximum 3 semaines après le 13/02/2018						
43	A jeun 4h avant	Ma 20/02/2018				Visite ambulatoire
57	Pas à jeun	Ma 06/03/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
85	Pas à jeun	Ma 03/04/2018				Visite ambulatoire
Follow-up A jeun 12h avant		Lu 30/04/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Examen de contrôle
Réception du paiement maximum 3 semaines après le dernier contact						

CALENDRIER DE L'ETUDE C0221001

Produit: PF-06730512

Cohorte 10 - Groupe 2

Jour	Date	Heure	Lieu	Parking	But de la visite (détails voir feuillet d'information)	
Screening A jeun 4h avant	Me 13/12/2017	07h45	Bruxelles: CAH	Lennik	Examen de sélection	
		09h00				
		10h15				
	Ve 15/12/2017	07h45	Hasselt	Salvator		
Période 1						
-1	A jeun 12h avant	Ma 09/01/2018	10h00		Admission	
1		Me 10/01/2018	Hospitalisation		Journée pharmacocinétique	
2		Je 11/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
3		Ve 12/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
4		Sa 13/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
5		Di 14/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
6		Lu 15/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
7		Ma 16/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
8		Me 17/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
9		Je 18/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
10		Ve 19/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
11		Sa 20/01/2018	Hospitalisation	Bruxelles: PCRU	Erasme	Voir feuillet
12		Di 21/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
13		Lu 22/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
14		Ma 23/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
15		Me 24/01/2018	Hospitalisation		Journée pharmacocinétique	
16		Je 25/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
17		Ve 26/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
18		Sa 27/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
19		Di 28/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
20		Lu 29/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
21		Ma 30/01/2018	Hospitalisation		Voir feuillet	
22		Me 31/01/2018	Sortie		Sortie de l'unité à 12h	
29	Pas à jeun	Me 07/02/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
Paie ment partiel: Réception du paie ment maximum 3 semaines après le 14/02/2018						
43	A jeun 4h avant	Me 21/02/2018				Visite ambulatoire
57	Pas à jeun	Me 07/03/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
85	Pas à jeun	Me 04/04/2018				Visite ambulatoire
Follow-up A jeun 12h avant		Me 02/05/2018	07h30	Bruxelles: PCRU	Lennik	Examen de contrôle
Réception du paie ment maximum 3 semaines après le dernier contact						

CALENDRIER DE L'ETUDE C0221001

Produit: PF-06730512

Cohorte 10 - Groupe 3

Jour	Date	Heure	Lieu	Parking	But de la visite (détails voir feuillet d'information)
Screening A jeun 4h avant	Ma 19/12/2017	10h15	Bruxelles: CAH	Lennik	Examen de sélection
	Me 20/12/2017	07h45			
	Lu 18/12/2017	09h45	Hasselt	Salvator	
Période 1					
-1	A jeun 12h avant	Me 10/01/2018			Admission
1		Je 11/01/2018			Journée pharmacocinétique
2		Ve 12/01/2018			Voir feuillet
3		Sa 13/01/2018			Voir feuillet
4		Di 14/01/2018			Voir feuillet
5		Lu 15/01/2018			Voir feuillet
6		Ma 16/01/2018			Voir feuillet
7		Me 17/01/2018			Voir feuillet
8		Je 18/01/2018			Voir feuillet
9		Ve 19/01/2018			Voir feuillet
10		Sa 20/01/2018			Voir feuillet
11		Di 21/01/2018	Bruxelles: PCRU	Erasme	Voir feuillet
12		Lu 22/01/2018			Voir feuillet
13		Ma 23/01/2018			Voir feuillet
14		Me 24/01/2018			Voir feuillet
15		Je 25/01/2018			Journée pharmacocinétique
16		Ve 26/01/2018			Voir feuillet
17		Sa 27/01/2018			Voir feuillet
18		Di 28/01/2018			Voir feuillet
19		Lu 29/01/2018			Voir feuillet
20		Ma 30/01/2018			Voir feuillet
21		Me 31/01/2018			Voir feuillet
22		Je 01/02/2018			Sortie de l'unité à 12h
29	Pas à jeun	Je 08/02/2018	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
Paie ment partiel: Réception du paie ment maximum 3 semaines après le 15/02/2018					
43	A jeun 4h avant	Je 22/02/2018			Visite ambulatoire
57	Pas à jeun	Je 08/03/2018	Bruxelles: PCRU	Lennik	Visite ambulatoire
85	Pas à jeun	Je 05/04/2018			Visite ambulatoire
Follow-up A jeun 12h avant		Je 03/05/2018	Bruxelles: PCRU	Lennik	Examen de contrôle
Réception du paie ment maximum 3 semaines après le dernier contact					

Médicament de l'étude : PF-06730512

Promoteur de l'étude : Pfizer Inc.

Organisme de recherche : Unité de Recherche Clinique Pfizer (PCRU), Route de Lennik 808, 1070 Bruxelles

Comité d'Ethique Médicale : Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB

Investigateur Principal : Dr. Isabelle Huyghe

Membres de l'équipe médicale : Dr. Constantino Kantaridis, Dr. Laure Mendes da Costa, Dr. Ekaterina Tankisheva, Dr Josue Mfopou Kunjom

I Information essentielle à votre décision de participer

Introduction

Vous êtes invité à participer à une étude clinique destinée à évaluer un médicament expérimental. Un médicament expérimental est un médicament faisant encore l'objet d'études pour évaluer son efficacité, sa sécurité d'emploi ou son mécanisme d'action.

Vous ne retirerez personnellement aucun bénéfice de votre participation à cette étude mais les résultats obtenus pourront être très importants pour le développement de médicaments et de traitements qui bénéficieront à d'autres personnes

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Si vous participez à cette étude clinique, vous devez savoir que :

- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter à tout moment de participer à l'étude en informant le médecin investigateur.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette étude clinique.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur principal ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.
- Si vous avez marqué votre accord, au préalable, votre médecin traitant sera informé que vous avez décidé de participer à cette étude. Il/Elle sera également averti lorsque l'étude sera terminée.

Un complément d'informations sur les « Droits du volontaire » est fourni en annexe (page 14).

Objectifs et description du protocole de l'étude

Nous vous invitons à participer à une étude clinique portant sur le PF-06730512 qui devrait inclure environ 78 volontaires.

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude de recherche est de connaître l'impact du médicament à l'étude, le PF-06730512, sur l'organisme à des doses uniques et multiples de PF-06730512 chez des volontaires sains.

Cette étude vise en outre à caractériser la concentration dans le sang du PF-06730512 quand il est administré par perfusion intraveineuse et par injection sous-cutanée.

2. STATUT LÉGAL DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Le PF-06730512 est un nouveau médicament expérimental. Un nouveau médicament expérimental est un médicament dont la mise sur le marché n'a pas encore été approuvée dans votre pays.

Le PF-06730512 est un nouveau médicament en cours de développement chez Pfizer pour le traitement de la Glomérulosclérose segmentaire focale (une atteinte du rein pouvant conduire à une insuffisance rénale).

3. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

C'est la première fois que ce médicament à l'étude (PF-06730512) est administré à l'être humain. Le médicament à l'étude cible une protéine (SLIT) au niveau des reins. Cette protéine est toutefois également présente dans d'autres organes, et ceux-ci pourraient aussi être affectés par le médicament à l'étude.

Les effets indésirables observés chez les animaux (rats et singes) qui ont reçu des doses multiples du médicament à l'étude pendant une durée totale de 3 mois et à des doses beaucoup plus élevées que vous n'en recevrez dans le cadre de l'étude sont les suivants :

- Réactions inflammatoires au site d'injection (douleur, rougeur ou gonflement) ;
- Augmentation de poids d'un petit organe glandulaire situé à la base du cou (thymus) ;
- Augmentation de poids du foie ;
- Augmentation du cholestérol et des triglycérides (lipides sanguins) ;
- Augmentation des protéines sériques, de l'albumine et de l'une des protéines responsables de la coagulation du sang (fibrinogène) ;
- Augmentation du calcium sérique ;
- Augmentation des protéines dans l'urine ;
- Variations microscopiques dans les cellules des reins, notamment variations dans les fonctions rénales de filtrage et de réabsorption ;
- Augmentation des enzymes hépatiques ;
- Augmentation de la cellularité des follicules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques régionaux (gonflement des glandes) ;
- Développement d'anticorps contre le médicament à l'étude, le PF-06730512 (votre organisme pourrait fabriquer une substance qui rendrait le médicament à l'étude inefficace).

Toutefois, les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir les effets secondaires qui pourraient survenir chez les êtres humains.

Comme le médicament à l'étude est une protéine, votre organisme pourrait développer une réponse immunitaire vis-à-vis du médicament à l'étude et produire des anticorps dirigés contre lui. Dans ce cas, cela pourrait inactiver le médicament à l'étude et limiter sa future utilisation comme traitement. Le médicament à l'étude pourrait également accroître le risque de réaction allergique contre lui ou contre des médicaments similaires.

Si vous rencontrez l'un des effets secondaires mentionnés ci-dessus, signalez-le à l'équipe du médecin de l'étude.

Tous les médicaments comportent un risque potentiel de réaction allergique qui, sans traitement rapide, peut engager le pronostic vital. Vous devez signaler immédiatement ces réactions au personnel du médecin de l'étude si vous pensez avoir l'un des symptômes suivants d'une réaction allergique grave :

- Trouble respiratoire ;
- Respiration sifflante ;
- Difficultés à avaler ;
- Tuméfaction du visage, de la bouche, des lèvres, des gencives, de la langue ou du cou.

D'autres réactions allergiques sont possibles :

- Démangeaisons ;
- Rash ;
- Urticaire ;
- Cloques ;
- Palpitations du cœur ;
- Oppression/gêne thoracique ;
- Douleurs/raideurs musculaires.

Les symptômes suivants peuvent également signaler une réaction allergique :

- Diarrhée ;
- Nausées ;
- Vomissements ;
- Douleurs abdominales.

D'autres risques et inconvénients inconnus à ce jour peuvent éventuellement apparaître. Il est donc très important de signaler rapidement tout nouveau problème de santé au médecin investigateur que vous pensiez ou non qu'il soit en rapport avec l'étude.

Il ne devrait pas y avoir de problèmes de santé lors de votre participation à cette étude mais comme pour toute recherche avec des médicaments, des effets secondaires inattendus pourraient se manifester.. Si des faits ou des effets secondaires importants devaient être mis en évidence au cours de cette étude, vous en seriez avertis.

Dans ce cas, on vous demandera de signer soit un complément au formulaire de consentement, soit un nouveau document d'information et consentement.

Les médicaments à l'étude ne seront pas disponibles après la fin de l'étude.

Déroulement de l'étude

Des procédures ou examens seront requis dans le cadre de l'étude (voir détails ci-dessous).

Partie 1 (Cohorte 1 à 6 et cohorte 11)

Les cohortes de la partie 1 devraient durer 14 semaines environ et inclure :

- Un examen de sélection ;
- 1 période de traitement de 9 jours et 8 nuits au sein de l'Unité (du jour -1 au jour 8) ;
- 5 visites en ambulatoires programmées environ 15, 29, 43, 57 et 71 jours après l'administration de la dernière dose du médicament.

Nous vous demanderons peut-être de revenir à l'Unité pour des visites supplémentaires en ambulatoire après votre dernière visite le jour 71 pour des prises de sang pour l'immunogénicité.

Partie 2 (cohorte 7 à 9)

Les cohortes de la partie 2 devraient durer 20 semaines environ et inclure :

- Un examen de sélection ;
- 1 période de traitement de 23 jours et 22 nuits au sein de l'Unité (du jour -1 au jour 22) ;
- 5 visites en ambulatoire, programmées environ 29, 43, 57, 85 et 113 jours après la dernière administration du médicament.

Nous vous demanderons peut-être de revenir à l'Unité pour des visites supplémentaires en ambulatoire après votre dernière visite le jour 113 pour des prises de sang pour l'immunogénicité.

Cohorte 10 (facultative)

La cohorte 10 pourra adopter soit le schéma de la partie 1 de l'étude soit celui de la partie 2 et devrait donc durer respectivement 14 ou 20 semaines environ.

1. EXAMEN DE SÉLECTION

Avant d'être admis à participer à l'étude vous passerez un examen médical complet, comprenant notamment un ECG et une mesure de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Un échantillon de sang et d'urines (**pour lesquels vous devez être à jeun durant les 4 heures qui précèdent**) seront prélevés pour examens de laboratoire et détection de drogues.

Un test hormonal sera réalisé chez les femmes ménopausées.

Vous remplirez aussi un questionnaire concernant votre participation à des études cliniques dans les 365 jours qui précèdent cet examen de sélection.

Pour des raisons d'hygiène, nous vous demandons de prendre une douche avant cette visite.

Pour faciliter l'adhérence des électrodes d'ECG à la peau, nous vous demandons de ne pas vous enduire de crème hydratante.

2. PÉRIODE D'ÉTUDE

Si vous acceptez de participer à l'étude et si vous répondez à toutes les conditions requises pour être enrôlé(e) dans l'étude, vous passerez les tests et examens décrits ci-dessous.

Partie 1 (Cohorte 1 à 6 et cohorte 11) :

- Examen physique et bref examen neurologique à l'admission ;
- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) à l'admission et le jour où vous quittez l'Unité ;
- Surveillance cardiaque continue au jour -1 pendant au moins 2 heures et au jour 1 pendant au moins 8 heures (sauf dans la C11) ;
- Électrocardiogramme : 11 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 11 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire et le dépistage de drogues : 5 échantillons ;
- Sang pour les tests de laboratoire, pour les échantillons biologiques conservés, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 12 échantillons ;
- Administration intraveineuse du médicament au jour 1 ;

- Observation du site d'administration du médicament : 4 fois.

Partie 2 (cohorte 7 à 9) :

- Examen physique et bref examen neurologique à l'admission ;
- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) à l'admission et le jour où vous quittez l'Unité ;
- Électrocardiogramme : 24 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 24 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire et le dépistage de drogues : 9 échantillons ;
- Sang pour les tests de laboratoire, pour les échantillons biologiques conservés, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 29 échantillons ;
- Administration sous-cutanée du médicament aux jours 1, 8 et 15 ;
- Observation du site d'injection du médicament : 12 fois.

Cohorte 10 (facultative) (administration sous-cutanée) :

- Examen physique et bref examen neurologique à l'admission ;
- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) à l'admission et le jour où vous quittez l'Unité ;
- Surveillance cardiaque continue au jour -1 pendant au moins 2 heures et au jour 1 pendant au moins 8 heures ;
- Électrocardiogramme : 10 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 10 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire et le dépistage de drogues : 5 échantillons ;
- Sang pour les tests de laboratoire, pour les échantillons biologiques conservés, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 11 échantillons ;
- Administration sous-cutanée du médicament au jour 1 ;
- Observation du site d'injection du médicament : 4 fois.

Cohorte 10 (facultative) (administration intraveineuse) :

- Examen physique et bref examen neurologique à l'admission ;
- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) à l'admission et le jour où vous quittez l'Unité ;
- Électrocardiogramme : 24 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 24 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire et le dépistage de drogues : 9 échantillons ;
- Sang pour les tests de laboratoire, pour les échantillons biologiques conservés, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 25 échantillons ;
- Administration intraveineuse du médicament aux jours 1 et 15 ;
- Observation du site d'injection du médicament : 8 fois.

Pour raison de sécurité, nous pourrions ajouter des procédures à n'importe quel moment pendant l'étude afin de vérifier votre état de santé.

Les visites en ambulatoire incluront les tests et examens suivants :

Partie 1 (Cohorte 1 à 6 et cohorte 11) :

- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) au jour 71 ;
- Électrocardiogramme : 5 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 5 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire : 2 échantillons ;
- Sang pour les analyses de laboratoire, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 5 échantillons, **vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures pour l'un d'entre eux.**

Partie 2 (cohorte 7 à 9) :

- Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) au jour 113 ;
- Électrocardiogramme : 5 mesures ;
- Pression artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 5 mesures ;
- Urine pour les analyses de laboratoire : 2 échantillons ;
- Sang pour les analyses de laboratoire, pour l'immunogénicité et pour déterminer la concentration du médicament : 5 échantillons, **vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures pour deux d'entre eux.**

Les visites en ambulatoire de la cohorte 10 facultative pourront adopter le schéma des visites en ambulatoire de la partie 1 ou de la partie 2 selon la voie d'administration médicamenteuse choisie (sous-cutanée ou intraveineuse).

Si vous participez à l'étude, vous devez être capable de venir à l'Unité dans les 24 heures si nous devons vous contacter pour effectuer un examen de contrôle. Nous vous demandons par conséquent de ne pas prévoir de voyage qui vous empêcherait de respecter cette condition.

Ce qu'il reste de vos échantillons de tests de laboratoire et des échantillons utilisés pour déterminer les concentrations de médicaments à l'étude et de biomarqueurs peut être conservé jusqu'à 1 an après la fin de l'étude (ils seront détruits passé ce délai, voire plus tôt s'ils ne sont pas utilisés). Les échantillons pourraient être utilisés pour l'évaluation des biomarqueurs exploratoires de sécurité, pour la méthode bioanalytique, ainsi qu'à toute autre fin exploratoire liée à ce médicament à l'étude.

3. TRAITEMENTS ADMINISTRÉS DURANT L'ÉTUDE

Les traitements prévus sont :

Partie 1 (dose unique de PF-06730512 et placebo administré par perfusion intraveineuse) :

- **Cohorte 1** – 5 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 2** – 15 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 3** – 50 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 4** – 150 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 5** – 400 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 6** – 1000 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 11** – La dose de PF-06730512 administrée dans cette cohorte sera la dose administrée dans l'une des 6 cohortes précédentes de la partie 1.

Partie 2 (doses multiples (une fois par jour aux jours 1, 8 et 15) de PF-06730512 et placebo administré par injection sous-cutanée) :

- **Cohorte 7** – 50 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 8** – 150 mg de PF-06730512 ou placebo ;
- **Cohorte 9** – 400 mg de PF-06730512 ou placebo.

Cohorte 10 (facultative) :

La dose de PF-06730512 administrée dans cette cohorte facultative et la voie d'administration (sous-cutanée ou intraveineuse) seront déterminées en fonction des résultats de la partie 1 et de la partie 2.

Les doses prévues pour la partie 1 et la partie 2 peuvent être ajustées en fonction des résultats des cohortes précédentes.

Ni vous ni le personnel de l'Unité ne saurez si vous recevez le PF-06730512 ou le placebo durant la période en cours, mais le personnel pourra connaître l'identité du médicament à l'étude si nécessaire. Il n'en va pas de même pour la cohorte 11, où l'administration sera connue par vous et par le personnel de l'Unité.

Les traitements prévus seront administrés au hasard, de façon aléatoire qui sera déterminée par ordinateur, une méthode également appelée randomisation.

Contraception, grossesse et allaitement

1. POUR LES FEMMES UNIQUEMENT :

Vous pouvez prendre part à cette étude si :

- Vous êtes ménopausée (autrement dit, vous avez eu vos dernières règles il y a au moins un an).
- OU vous avez subi une stérilisation chirurgicale (oophorectomie bilatérale ou hystérectomie).
- OU vous souffrez d'insuffisance ovarienne.

Si vous n'appartenez pas à l'une des catégories susmentionnées, vous serez considérée comme apte à avoir des enfants. Dans ce cas, vous ne serez pas autorisée à participer à l'étude.

2. POUR LES HOMMES UNIQUEMENT :

Lors de chaque visite dans l'unité, nous vérifierons que vous utilisez un moyen de contraception adéquat.

Vous pouvez prendre part à cette étude si vous utilisez des préservatifs pendant votre participation et pendant les 28 jours suivant la dernière administration du médicament à l'étude .

En plus de cela, votre partenaire devra utiliser l'un des moyens de contraception suivants :

- Stérilet
- contraception hormonale

Si vous avez subi une vasectomie il y a plus de six mois, ou si votre partenaire est ménopausée ou chirurgicalement stérilisée, elle n'aura pas besoin d'utiliser les moyens de contraception susmentionnés.

La prise du médicament à l'étude peut entraîner un risque inconnu pour un embryon, un fœtus, ou pourrait être nocive pour la qualité des spermatozoïdes. Il est important de nous informer si votre partenaire est enceinte ou si vous avez l'intention de concevoir un enfant pendant l'étude et jusqu'à au moins 28 jours après la dernière administration du médicament. Vous vous engagez à informer votre partenaire de votre participation à cette étude et des risques potentiels pour un embryon ou un fœtus.

3. SUIVI D'UNE GROSSESSE

Si votre partenaire devient enceinte pendant l'étude ou dans au moins 28 jours après avoir arrêté le médicament à l'étude, informez-en immédiatement le médecin de l'étude. Le médecin de l'étude demandera que vous/votre partenaire ou le médecin en charge de la grossesse lui fournissiez un suivi de l'évolution de la grossesse et de l'issue de celle-ci. Si vous/votre partenaire y consentez, ces informations seront fournies au promoteur de l'étude pour des contrôles de sécurité.

Bénéfices

Vous ne retirerez personnellement aucun bénéfice de votre participation à cette étude mais les résultats obtenus pourront être très importants pour le développement de médicaments et de traitements qui bénéficieront à d'autres personnes.

Retrait de l'étude

Votre participation est volontaire et vous avez le droit de vous retirer de l'étude pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier. Néanmoins, il peut être utile pour le médecin investigateur et pour le promoteur de l'étude de savoir si vous vous retirez parce que les contraintes ou inconfort du traitement sont trop importants (trop d'effets secondaires désagréables par exemple).

Nous pourrions vous demander si cette décision de retrait concerne uniquement l'arrêt du médicament à l'étude ou concerne également la participation aux procédures de l'étude et/ou au follow-up de l'étude après le traitement. Si vous acceptez de poursuivre le follow-up, des informations sur votre santé continueront à être recueillies de la manière décrite ci-dessus dans les procédures.

Si vous refusez de poursuivre le follow-up, vous devez en informer le médecin de l'étude par écrit.

Le promoteur utilisera les informations et les échantillons déjà recueillis à votre sujet dans l'étude après votre retrait.

Il est aussi possible que ce soit le médecin investigateur qui vous retire de l'étude parce qu'il pense que c'est le mieux pour votre santé ou qu'il constate que vous ne respectez pas les consignes données aux participants.

Enfin, il arrive parfois que les autorités compétentes nationales ou internationales, le comité d'éthique qui a initialement approuvé l'étude ou le promoteur interrompent l'étude parce que les informations recueillies montrent que le traitement étudié occasionne plus d'effets secondaires ou des effets secondaires plus graves que prévu ou pour toute autre raison comme par exemple la décision d'arrêter les recherches et le développement du médicament étudié.

Echantillons de matériel biologique collectés au cours de l'étude

Le promoteur de l'étude s'engage à ce que les échantillons soient utilisés exclusivement dans le contexte défini dans la rubrique « Déroulement de l'étude ».

1. ÉCHANTILLON BIOLOGIQUE CONSERVÉ

Un échantillon sanguin de 4 ml sera prélevé au jour -1 (parties 1 et 2) pour étudier votre biologie (telle que l'ADN, l'ARN, les protéines et les métabolites, voir glossaire page 12) afin de comprendre les réponses des sujets aux médicaments à l'étude (telles que les résultats concernant l'innocuité ou la concentration du médicament). Des échantillons de sang de 10 ml seront également prélevés aux jours 1, 2 et 3 de la partie 1 et aux jours 1, 8 et 15 de la partie 2 pour l'étude de votre biologie.

Ces échantillons sont appelés « Échantillons biologiques conservés »

Les résultats d'études futures pourraient susciter le besoin de tester l'échantillon ; c'est pourquoi l'échantillon sera conservé dans une Biobanque de Pfizer et les données générées à partir de ce dernier seront conservées par Pfizer pendant 50 ans. Les échantillons et les données issues de ceux-ci pourront être partagés avec d'autres chercheurs, à condition que la confidentialité soit respectée et qu'ils soient utilisés uniquement à des fins de recherche sur les sujets décrits dans ce document. Les résultats de la recherche ne seront communiqués ni à vous ni à votre médecin.

Les échantillons seront conservés dans un site désigné par Pfizer, qui est actuellement situé à 2910 Fortune Circle West, Suite E, Indianapolis, Indiana, 46241 aux États-Unis.

L'échantillon de matériel biologique qui vous a été prélevé est considéré comme un « don » et vous devez savoir que, par principe, vous ne recevrez aucune compensation financière (royalties) relative au développement de nouveaux traitements issus de l'utilisation de votre don de matériel biologique, susceptibles d'avoir une valeur commerciale.

Si vous retirez votre consentement à la participation à cette étude, vous pouvez contacter le médecin investigateur afin que la partie non utilisée de votre échantillon soit détruite. Les résultats obtenus à partir de vos échantillons avant le retrait de votre consentement demeurent la propriété du promoteur de l'étude.

2. UTILISATION FACULTATIVE DE VOTRE ÉCHANTILLON BIOLOGIQUE CONSERVÉ

Voir rubrique « **CONSENTEMENT SUPPLÉMENTAIRE POUR L'UTILISATION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES CONSERVÉS À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE** page 21

Si vous participez à cette étude clinique, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.
- De ne masquer aucune information relative à votre état de santé, aux médicaments que vous prenez ou aux symptômes que vous ressentez.
- De ne participer à aucune autre recherche clinique concernant un traitement expérimental, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une procédure, tant que vous participerez à la présente étude.
- De porter continuellement la "carte d'urgence" sur vous. Ceci est impératif pour votre sécurité dans l'hypothèse d'une prise en charge en urgence dans une institution ou vous n'êtes pas répertorié. Cette carte mentionne que vous participez à une étude clinique. Elle mentionne également un numéro de téléphone que vous pouvez appeler en cas d'urgence. Vous devrez nous rendre cette carte à la fin de l'étude.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter l'unité de recherche clinique au numéro de téléphone suivant 02/556 70 11.

II Informations complémentaires

Restrictions

Vous devrez éviter toute prise de médicament, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance, dont les vitamines, les extraits de plantes, les médicaments homéopathiques et les tisanes médicinales, au cours des quatre semaines précédant l'étude, durant toute la durée de l'étude et jusqu'au jour du paiement final. Si vous tombez malade et que vous avez besoin d'un traitement, veuillez contacter immédiatement l'Unité. On vous dira quel traitement vous pouvez suivre ou s'il est éventuellement préférable d'interrompre l'étude.

Vous devrez également éviter toute consommation de boissons alcoolisées, de stimulants (tels que café, thé, chocolat ou cola), pain ou gâteaux contenant des graines de pavot :

- à partir de 24 heures avant l'examen de sélection jusqu'à la connaissance des résultats de vos tests, **puis**
- à partir de 24 heures avant le début et pendant toute la durée de chaque période d'étude, **et enfin**
- à partir de 24 heures avant la visite de contrôle et jusqu'au jour du paiement final.

Vous devrez également éviter tout exercice physique important :

- à partir de 48 heures avant l'examen de sélection jusqu'à la connaissance des résultats de vos tests, **et**
- à partir de 48 heures avant le début et pendant toute la durée de chaque période d'étude, **et enfin**
- à partir de 48 heures avant la visite de contrôle et jusqu'au jour du paiement final.

Exclusions

1. EXCLUSIONS SPÉCIFIQUES À CETTE ÉTUDE

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous avez des infections récidivantes ou si vous avez eu une infection récemment.

2. EXCLUSIONS COMMUNES À LA PLUPART DES ÉTUDES

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous êtes en dehors des limites d'âge (18-55 ans) ou de poids (minimum 50 kg), ou vous êtes en dehors des limites de l'indice de masse corporelle (17,5 - 30,5).
- Vous prenez des médicaments régulièrement ou vous souffrez d'une maladie chronique.
- Vous avez une maladie ou avez bénéficié d'un traitement qui peut modifier l'absorption de médicaments (comme par exemple une gastrectomie).
- Vous souffrez d'asthme, d'eczéma ou de toute autre allergie (particulièrement une allergie à un médicament).
- Vous fumez plus de 5 cigarettes par jour, ou une quantité équivalente de tabac.
- Vous avez participé à une autre étude clinique impliquant des médicaments en développement il y a moins de 30 jours.
- Vous avez donné du sang, du plasma ou des éléments constitutifs du sang au cours des deux mois qui précèdent l'étude ou vous avez l'intention d'en donner dans les deux mois qui suivent la fin de l'étude (norme de la Croix Rouge afin de garantir la régénération des cellules sanguines).

- Vous avez consommé ou vous consommez des drogues.
- Vous pensez être ou courir le risque d'être infecté par le virus du SIDA ou de l'hépatite B ou C.

Particularités de l'étude

1. VOLUME SANGUIN

La quantité totale de sang prélevée au cours de l'étude sera d'environ 250 mL pour la partie 1 et 400 mL pour la Partie 2.

Les horaires des prises de sang peuvent changer. Des prises de sang supplémentaires peuvent être ajoutées, à condition de ne pas dépasser le volume total de 550 mL.

Cette quantité de sang sera rapidement reconstituée par votre organisme au cours de l'étude.

2. PERFUSION INTRAVEINEUSE

Dans la partie 1 de cette étude, le PF-06730512 sera administré par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter, fin tube flexible introduit dans un vaisseau sanguin (une veine) pour prélever des échantillons de sang ou injecter un liquide. Le cathéter sera placé au jour 1 dans une veine de votre avant-bras, et vous pourriez ressentir une petite douleur lors de sa mise en place.

Si la voie d'administration choisie pour la C10 facultative est la perfusion intraveineuse, le cathéter sera positionné au J15.

3. INJECTION SOUS-CUTANÉE

Dans la partie 2 de cette étude, le PF-06730512 sera administré par voie sous-cutanée (sous la peau) dans plusieurs endroits du corps, tels que les bras, la cuisse ou l'abdomen. Lors d'une injection sous-cutanée, une aiguille est introduite sous la peau, plutôt que dans une veine, et est reliée à une pompe à perfusion, permettant au liquide de pénétrer lentement au niveau du site d'injection. Les sites d'injection seront déterminés par le personnel de l'Unité.

4. CONTRÔLE DU SITE D'INJECTION

Afin d'évaluer la tolérance au médicament à l'étude, nous examinerons le site d'injection à l'aide d'un test non invasif spécifique utilisant une échelle qui analyse, par exemple, la douleur et la réaction cutanée. Ce test sera répété plusieurs fois.

5. CLICHÉS

Des clichés du site d'injection pourront être pris, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

6. TEST DE FOLSTEIN (MINI-MENTAL STATE EXAMINATION, MMSE)

Le MMSE est un bref questionnaire qui est utilisé pour évaluer la cognition afin de dépister la démence, de tester également les zones de la fonction cognitive et notamment l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, le rappel (mémoire) et le langage.

Glossaire

Anticorps : Protéines capables de reconnaître dans l'organisme une molécule ou des pathogènes, tels que les bactéries et les virus, en tant qu'agents nocifs.

ADN : est une molécule, présente dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. C'est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction, de manière intégrale ou non. Il porte donc l'information génétique (génotype) et constitue le génome des êtres vivants.

ARN : est une molécule biologique présente dans pratiquement tous les organismes vivants, y compris , certains virus. L'ARN est une molécule très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs en général synthétisé dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie. Les cellules vivantes utilisent en particulier l'ARN comme un support intermédiaire des gènes pour fabriquer les protéines dont elles ont besoin. L'ARN peut remplir de nombreuses autres fonctions et en particulier intervenir dans des réactions chimiques de la cellule.

Biobanque : Réserve d'échantillons biologiques

Bio-équivalence : Comparaison de différentes formulations de médicaments basée sur l'analyse des concentrations dans le sang en fonction du temps.

Biomarqueur : Un biomarqueur est une caractéristique qui peut être mesurée de façon objective et évaluée en tant qu'indicateur d'une maladie ou de l'action d'un médicament. Ainsi par exemple, le glucose est un biomarqueur du diabète, et la tension artérielle est un biomarqueur de l'hypertension artérielle (tension artérielle élevée).

Cytokines : Petites protéines impliquées dans la signalisation des réponses immunitaires.

Génotypage : Les protéines responsables du fonctionnement du corps humain sont produites à partir de chromosomes. Le site d'un chromosome qui identifie une protéine porte le nom de gène. L'analyse d'un gène est appelée « génotypage ».

Glycémie : concentration de glucose dans le sang.

Glomérulosclérose segmentaire focale : Insuffisance rénale chronique caractérisée par la lésion et la perte des cellules impliquées dans la fonction rénale de filtrage.

Hystérectomie : ablation de l'utérus.

Immunogénicité : Aptitude d'une substance à induire une réponse immunitaire.

Indice de masse corporelle : l'indice de masse corporelle est calculé en divisant votre poids (en kg) par votre taille (en m) au carré. En pratique, il suffit de diviser votre poids par votre taille et de diviser à nouveau le résultat obtenu par votre taille. Par exemple, si vous mesurez 1,70 m et pesez 70 kg, votre IMC sera de 24. On le calcule comme suit : $70 \text{ kg} / 1,70 \text{ m} = 41$ et $41 / 1,70 \text{ m} = 24$

Métabolite :Produit de transformation d'un médicament au sein d'une cellule, d'un tissu ou du milieu sanguin..

Métabolisme : toutes les réactions chimiques à l'intérieur du corps par lesquelles certaines substances se développent ou se dégradent

Ovariectomie bilatérale : ablation des ovaires.

Pharmacocinétique : a pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme. Elle comprend, quatre grandes étapes (absorption, distribution, dégradation, excrétion).

Pharmacodynamique : étude des actions du médicament sur l'organisme (mécanisme, action)

Plasma : la partie liquide du sang où baignent les autres composants sanguins.

Protéine : molécule biologique composée d'acides aminés amenée à l'organisme via la transformation des aliments due à la digestion, suivie de l'assimilation par les intestins, entre autres.

QTc : est une mesure spécifique de l'électrocardiogramme (ECG). Cette mesure est fortement dépendante du rythme cardiaque. Certains médicaments sont également connus pour allonger l'intervalle QTc, ce qui dans de rares cas peut provoquer des troubles du rythme cardiaque. Un électrocardiogramme est un enregistrement indolore de l'activité électrique du cœur.

Salpingectomie : ablation des trompes de Fallope.

Télémétrie : la télémétrie consiste en un enregistrement continu de l'activité de votre cœur. Pour ce faire, vous porterez sur vous un petit boîtier relié à 12 électrodes (semblables à des électrodes d'ECG) placées sur votre poitrine. L'appareil en lui-même est connecté par une liaison sans fil à un ordinateur central qui analyse l'activité de votre cœur et nous permet de contrôler celle-ci en temps réel. La télémétrie sera réalisée pendant une période minimum de 8 heures

2 heures seront également enregistrées dans les mêmes conditions avant le dosing. C'est un enregistrement indolore de l'activité électrique du cœur. Cette mesure sera réalisée seulement dans les cohortes 1 à 6.

Test de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE) : Bref questionnaire qui est utilisé pour évaluer la cognition afin de dépister la démence, de tester également les zones de la fonction cognitive telles que l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, le rappel (mémoire) et le langage

Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à chaque étude clinique

Vous avez informé le médecin responsable

- De tout médicament ou substance que vous avez pris au cours des derniers 28 jours, que vous preniez en ce moment ou que vous comptez prendre.
- Vous informerez le médecin responsable de tout changement de traitement survenu au cours de l'étude.
- De tout critère d'exclusion de l'étude qui vous serait applicable selon les informations données par le médecin responsable.
- De toute maladie, passée ou actuelle, y compris toute consultation auprès d'un médecin au cours des six derniers mois, que celle-ci ait entraîné ou non un traitement ou une prescription de médicament.
- De vos antécédents en ce qui concerne la prise de drogue, alcool ou tabac.
- De votre participation à d'autres études cliniques au cours des 12 derniers mois.

Assistance ou avis

Cette étude a été soumise à un Comité d'Ethique indépendant qui a donné un avis éthique favorable quant à sa réalisation. Les Comités d'Ethique sont chargés de la protection des sujets qui se prêtent à des recherches cliniques conformément à la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Cependant, la décision de participer ou non à cette étude doit être votre décision personnelle. En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Si vous avez des questions concernant le rôle du Comité d'Ethique ou vos droits en tant que participant à une étude clinique, vous pouvez vous adresser durant les heures de bureau au Comité d'Ethique de l'Hôpital Erasme, au numéro suivant : 02/555 37 07.

Une description de cet essai clinique sera disponible sur le site <http://www.ClinicalTrials.gov>, conformément aux exigences de la législation américaine. Ce site Internet ne contiendra pas d'informations susceptibles de vous identifier. Il reprendra tout au plus un résumé des résultats. Vous pourrez consulter ce site Internet à tout moment. De nombreuses années peuvent cependant s'écouler avant que les résultats de la recherche ne soient mis en ligne.

Le site Internet ClinicalTrials.gov existe uniquement en anglais. Si vous avez besoin d'aide pour comprendre le contenu de ce site Internet, veuillez-vous adresser au médecin de l'étude.

Droits du volontaire

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation à l'étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte: ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification sans perdre vos droits légaux, même si vous aviez accepté préalablement d'y participer.

Dans ce cas, nous vous demanderons néanmoins de prévenir le médecin investigateur et de vous soumettre à certains examens de contrôle afin de nous assurer de votre bonne santé. Le médecin responsable peut décider de vous retirer de l'étude s'il/si elle juge qu'il serait nocif pour vous de la poursuivre. L'étude pourrait être interrompue suite de nouvelles données concernant le produit ou suite à un changement de l'avis du Comité d'Ethique.

Vous serez informé de toute nouvelle donnée pouvant influencer votre désir éventuel de participation à l'étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. Le médecin investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il/elle vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous en recevrez un exemplaire.

Compensation et assurance

Votre dédommagement pour les inconvénients causés suite à votre participation à l'étude sera disponible dans les deux semaines suivant la réception des résultats de votre visite de suivi ou du dernier bilan si des examens supplémentaires sont nécessaires.

Toute étude clinique comprend un risque si minime soit-il. Conformément à la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (article 29), le promoteur assume, , la responsabilité du dommage causé au participant (ou à ses ayants droit) et lié de manière directe ou indirecte aux expériences réalisées. Dans cette optique, le promoteur a souscrit un contrat d'assurance.

Vous êtes donc invité à faire part de tout nouveau problème de santé au médecin investigateur avant de consulter un autre médecin (externe), de prendre tout autre médicament ou de subir tout autre traitement médical. Si, pour quelque raison que ce soit, vous consultez un autre médecin pendant la durée de cet essai clinique, vous devrez informer ce dernier que vous participez à un essai clinique. Ceci peut être important pour établir le diagnostic et traiter vos plaintes.

Si le médecin investigateur estime qu'un lien avec l'étude pourrait exister, il se chargera d'initier la procédure de déclaration à l'assurance, qui nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

En cas de désaccord soit avec le médecin investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou vos ayants droit (votre famille) pouvez assigner l'assureur directement en Belgique (Assureur: CHARTIS INSURANCE, Numéro de police: 3.300.389, contact : Karin Vergracht, Aon Risk Solutions, Tel : +32 (2) 730 99 51).

Protection de vos données personnelles

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que le médecin de l'étude collecte des données à votre sujet telles que stipulées dans ce document (les « données personnelles »), telles que nom, adresse postale, adresse e-mail, numéro de téléphone, date et lieu de naissance, sexe, âge, origine ethnique et données relatives à votre état de santé, et que le promoteur de l'étude (Pfizer) utilise ces données personnelles à des fins de recherche telles que stipulées dans ce document et pour des publications scientifiques et médicales dédiées à cette recherche (de manière totalement anonyme).

Vos données personnelles seront collectées, conservées, consultées ou autrement traitées conformément aux législations européennes et belges en vigueur en matière d'essais cliniques et aux législations relatives à la protection de la vie privée européennes et belges applicables telles qu'éventuellement modifiées, ou abrogées et remplacées occasionnellement (désignées collectivement par les « lois relatives à la protection de la vie privée »), et Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, en tant que responsable du traitement de vos données personnelles, garantit par la présente qu'elle obtiendra, et maintiendra en tout temps, dans la mesure requise par les lois relatives à la protection de la vie privée, tout enregistrement ou notification de son traitement de données personnelles auprès des autorités de supervision du respect de la vie privée compétentes.

Pfizer faisant partie d'une organisation mondiale, elle peut transférer vos données personnelles à d'autres filiales et/ou prestataires de services, qui peuvent être situés dans des juridictions hors de l'Espace économique européen (l'EEE), notamment aux États-Unis, pour les besoins de stockage, d'audit et de conformité aux exigences légales, telles que les législations relatives aux essais cliniques (y compris les politiques et procédures internes de Pfizer). Dans de telles juridictions, les lois relatives au respect de la vie privée peuvent s'avérer moins strictes qu'au sein de l'UE. Lorsque les données personnelles proviennent d'un pays faisant partie de l'EEE et que de telles données personnelles sont transférées vers et traitées dans un pays qui n'offre pas un niveau approprié de protection, des mesures de protection appropriées basées sur la législation de l'UE applicable seront mises en œuvre

(pouvant inclure des clauses types de l'UE) si et tel que requis par les lois relatives à la protection de la vie privée.

Pfizer s'engage à traiter vos données personnelles comme suit :

- a) elle s'assurera que les données personnelles sont traitées uniquement à des fins de recherche telles que stipulées dans ce document, pour des publications scientifiques et médicales dédiées à cette recherche et pour d'autres raisons mentionnées dans ce document telles que d'éventuels soins de suivi, le paiement de l'indemnité, ainsi que l'assurance en cas de plainte ;
- b) elle traitera les données personnelles comme des informations confidentielles ;
- c) elle prendra les mesures techniques et organisationnelles appropriées afin de protéger les données personnelles contre tout(e) destruction accidentelle ou illégale, perte accidentelle, modification et divulgation ou accès non autorisé, notamment dans le cadre de la transmission des données personnelles sur un réseau, ainsi que contre toute forme de traitement illégal ;
- d) elle s'assurera qu'aucun des documents de l'étude ne vous cite nommément ou ne contienne une combinaison de données permettant de vous identifier. Pfizer vous attribuera au contraire un numéro d'identification pour l'étude. La clé permettant à votre numéro d'identification de vous identifier sera conservée dans l'unité ;
- e) 20 ans après la fin de l'étude, vos données personnelles seront détruites.

Dans le cadre de la procédure légale requise pour vérifier la qualité de cette étude, et afin de s'assurer que vous ne participez pas à d'autres études cliniques qui sont incompatibles avec votre santé ou avec l'étude, les documents de l'étude contenant vos données personnelles pourront être consultés sous forme de pseudonyme (ce qui signifie que les documents mentionneront uniquement votre numéro d'identification pour l'étude) :

- par les autorités réglementaires,
- par les comités officiels,
- par d'autres unités de recherche clinique ou d'autres sociétés pharmaceutiques dans le monde.

Dans le cas où, en vertu de la législation applicable sur les essais cliniques, un audit est requis pour valider l'étude, le promoteur de l'étude sera tenu de vérifier les données de pseudonyme pour confirmer l'identité des participants à l'étude. Ces procédures de vérification se dérouleront dans la plus stricte confidentialité.

Vous avez le droit de consulter, corriger ou supprimer vos données personnelles en écrivant à l'adresse suivante : Me M. Cornez, Unité de recherche clinique Pfizer, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles. S'il s'avère que la communication de vos données personnelles est susceptible de compromettre les résultats de l'étude, nous pourrions vous demander d'attendre la fin de l'étude pour accéder à ces données personnelles.

Si vous demandez le retrait de vos données personnelles, veuillez adresser un courrier signé et daté à Me M. Cornez, Unité de recherche clinique Pfizer, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles. Vos données seront supprimées par Pfizer et ne seront plus conservées ou traitées par nos soins (à l'exception de votre courrier de demande du retrait). Vous ne pourrez dès lors participer à aucune de nos futures études.

Néanmoins, si vous avez participé à une étude ou à une sélection, nous ne serons pas en mesure d'effacer vos données mais votre dossier sera inactivé et vous ne serez plus contacté(e).

Contrôle de la non-participation à d'autres études cliniques

Notre Unité de Recherche Clinique Pfizer, située route de Lennik 808 à 1070 Anderlecht participe au programme « VIP Check International ».

La Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine prévoit en son article 32, la constitution d'une base de données fédérale contenant la liste des volontaires qui se prêtent aux essais cliniques de phase I.

L'objectif d'une telle base de données est de nous assurer que les volontaires ne participent pas simultanément à plusieurs études cliniques de phase I. De plus, ce système nous permettra d'accroître votre propre protection ainsi que la qualité des données de l'étude à laquelle vous participerez.

Afin d'assurer l'application correcte de la Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine et préalablement à la création de la base de données fédérale, nous avons décidé de travailler avec la société VIP Check International SA, située Mozartstrasse 21 à 79104 Freiburg, Allemagne.

Cette société gère la base de données VIP-Check déjà utilisée par plusieurs unités de recherche clinique de Phase I en Belgique, en Allemagne et aux Pays-Bas.

VIP Check est un système sécurisé qui respecte les réglementations de protection des données. En outre, seules les institutions autorisées, conduisant des études cliniques auront accès à ces données. Vos données personnelles seront fournies au serveur VIP Check de façon codée et seront stockées au sein du serveur VIP Check, en Allemagne dans leurs formes codées pour un maximum de trois ans.

Nous fournirons dès lors au Serveur VIP Check :

- Vos nom, prénom, date et lieu de naissance, nationalité et sexe.
- Les dates de début et de fin, la période d'exclusion ainsi que le numéro et le type d'études auxquelles vous participez.

Le résultat de la comparaison avec les données existantes dans le Serveur VIP Check nous permettra de déterminer si vous êtes autorisé à participer à une étude clinique.

Vos données personnelles seront collectées et traitées par Pfizer et VIP Check dans la plus stricte confidentialité, conformément à la réglementation applicable, en particulier la Loi du 8 décembre 1992 sur la protection de la vie privée sous la responsabilité de PFIZER SA, Boulevard de la Plaine, 17 à 1050 Bruxelles.

Vos données personnelles peuvent être accessibles par d'autres entités de PFIZER dans le monde, et PFIZER veillera toujours à ce que vos données soient traitées en toute confidentialité et protégées selon les critères stricts de la législation belge.

LETTRE D'ACCORD ET DE CONSENTEMENT DU VOLONTAIRE

Investigateur principal Dr. Isabelle Huyghe

1. J'accepte librement de prendre part à cette étude.
2. J'ai reçu des explications complètes, données par les personnes en charge de l'étude à propos de la nature, du but et de la durée probable de l'étude et de ce que l'on attend de moi. J'ai également été informé de tous les effets secondaires possibles. Le document informatif, qui m'a été remis, est joint à la présente et en fait partie intégrante. J'ai informé le médecin responsable de mes antécédents médicaux, des médicaments que j'ai pu prendre, ainsi que des autres études auxquelles j'aurais pu participer. J'ai reçu à cet égard le Feuilleton d'Information pour l'étude susmentionnée.
3. J'ai eu la possibilité d'interroger le médecin responsable sur tous les aspects de l'étude, et j'ai bien compris les conseils et informations reçus.
4. J'ai été informé qu'un échantillon sanguin sera prélevé pour le dépistage du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C. J'ai été également informé qu'un prélèvement de sang sera effectué, en vue de l'analyse des gènes (aussi appelés ADN), de l'ARN, des protéines et des métabolites, afin de comprendre la réponse aux médicaments des sujets de cette étude. Les résultats de futures études pourraient amener à tester des échantillons; c'est pourquoi l'échantillon (les échantillons) sera (seront) conservé(s) durant 50 ans dans la Bio-banque de Pfizer et les données issues de celui-ci (ceux-ci) seront conservées par Pfizer pendant de 50 ans. Les échantillons et les données issues de ceux-ci pourront être transmis à d'autres chercheurs moyennant le respect de la confidentialité et leur utilisation aux seules fins de recherche sur les thèmes décrits dans ce document. Les résultats de la recherche ne me seront communiqués ni à mon médecin.
5. Je consens à me conformer à toutes les instructions données durant l'étude et à coopérer scrupuleusement avec le médecin responsable, à l'informer immédiatement si je constate une quelconque modification de mon état de santé ou de mon bien-être ou des symptômes, quelle qu'en soit la forme.
6. Je m'engage à être présent dans les locaux de l'Unité Pfizer de Recherche Clinique pour toute la durée de l'hospitalisation, de même que pour les visites ambulatoires, prévues dans le cadre de la présente étude. Je suis conscient que le non-respect de cette obligation pourrait nuire à ma santé au cas où je ressentirais un effet indésirable sans avoir accès immédiatement aux soins médicaux appropriés.
7. Je ne donnerai pas de sang pendant la durée de l'étude ni pendant les deux mois qui précèdent ou qui suivent la fin de celle-ci.
8. Je m'engage à respecter les restrictions d'étude telles qu'elles sont mentionnées dans les « Restrictions communes » et les « Restrictions particulières ». En cas de violation de ces engagements, confirmée par les tests de laboratoire, je pourrais être exclu de l'étude.
9. Bien que mon nom ne doive pas apparaître dans le rapport de l'étude porté à la connaissance de tiers, j'autorise expressément la société Pfizer à communiquer les résultats de cette étude aux instances médicales ou pharmaceutiques compétentes, tant belges qu'étrangères, aux conseillers techniques liés ou non à la société et à publier les résultats.
10. Il est entendu que je suis libre de quitter l'étude à tout moment sans devoir justifier ma décision et sans perdre mes droits légaux. Néanmoins, je continuerai, dans cette éventualité, à bénéficier de tous les traitements et contrôles que mon état pourrait requérir.

11. La société dirigeant l'étude confirme que :

- i) Je recevrai la somme de :
- 2605,00 €** (deux mille six cent cinq euros) pour ma participation à une des cohortes 1 à 6.
 - 2575,00 €** (deux mille cinq cent septante-cinq euros) pour ma participation à la cohorte 11.
 - 4930,00 €** (quatre mille neuf cent trente euros) pour ma participation à une des cohortes 7 à 9.
 - 2550,00 €** (deux mille cinq cent cinquante euros) pour ma participation à la cohorte 10 (administration sous cutanée).
 - 5010,00 €** (cinq mille dix euros) pour ma participation à la cohorte 10 (administration intraveineuse).

Cette même somme me sera versée intégralement si je dois quitter l'étude pour des raisons médicales liées à ma participation. Si je quitte l'étude pour des raisons médicales étrangères à celle-ci ou un autre motif, je serai rémunéré proportionnellement à la durée de ma participation.

Si je devais revenir à l'Unité pour des visites ambulatoires supplémentaires après ma dernière visite du jour 71 (Partie 1 et cohorte 10 (option d'administration sous-cutanée)) ou du jour 113 (Partie 2 et cohorte 10 (option d'administration intraveineuse)) je recevrais la somme de **50,00 €** (cinquante euros) par visite additionnelle et la somme de **350,00 €** (trois cent cinquante euros) par mois entamé.

De plus, **des frais de déplacement me seront payés**, et seront calculés selon l'adresse où je suis officiellement domicilié et le nombre de déplacements effectués.

Le promoteur a souscrit une assurance pour couvrir des blessures ou une détérioration significative de ma santé ou de mon bien-être lié à ma participation à l'étude.

12. J'ai été informé des raisons pour lesquelles des données personnelles seront traitées et/ou transférées dans le cadre de l'étude ainsi que de mes droits légaux concernant ces données personnelles, tels que décrits dans le Feuilleton d'Information pour les Volontaires.

Pour accord, le volontaire :

Nom, Prénom Date de naissance

Signature Date de signature

Je soussigné, médecin investigateur ou son représentant, représentant autorisé de Pfizer, confirme avoir vu :

Nom et prénom :

Je confirme lui avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude, sans avoir exercé aucune pression pour qu'il y participe. Je confirme également lui avoir remis un exemplaire du Feuilleton d'Information et de Consentement signé par le volontaire et par moi-même, et être prêt à répondre à toute question supplémentaire le cas échéant. Je déclare travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la "Déclaration d'Helsinki" et dans la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

SignatureDate de signature

**CONSENTEMENT SUPPLÉMENTAIRE
POUR L'UTILISATION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES CONSERVÉS À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE (FACULTATIF POUR LES SUJETS)**

Dans la partie principale du document de consentement, vous avez été informé(e) sur la possibilité de fournir des échantillon(s) biologique(s) conservé(s) (voir page 8) pour permettre à la recherche de comprendre votre réaction au médicament à l'étude (telle que biomarqueurs de sécurité ou concentrations de médicament).

- Il s'agit d'une demande facultative et vous n'êtes pas tenu(e) d'y consentir même si vous fournissez un échantillon biologique conservé (des échantillons biologiques conservés).
- Cette utilisation supplémentaire de votre échantillon biologique conservé est appelée « Recherche supplémentaire ».
- Si vous décidez de participer à cette Recherche supplémentaire, vous ne devrez pas fournir de nouveaux échantillons parce que l'échantillon biologique/certains échantillons biologiques que vous avez fourni(s) dans l'étude médicamenteuse principale sera utilisé/seront utilisés pour cette Recherche supplémentaire.

OBJECTIF DE CETTE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE

Ce consentement supplémentaire vous demande l'autorisation d'utiliser cet échantillon biologique conservé (ces échantillons biologiques conservés) et les informations (résultats ou données) générées par cet échantillon/ces échantillons pour concevoir et mener des recherches supplémentaires afin de comprendre d'autres maladies et de faire progresser la science, y compris le développement d'autres médicaments pour des patients.

- Cette Recherche supplémentaire implique l'étude de vos paramètres biologiques (comme l'ADN et l'ARN ainsi que les protéines et métabolites).
- La Recherche supplémentaire comprend une recherche exploratoire. Il ne sera éventuellement pas possible de relier les résultats de la recherche exploratoire aux sujets, y compris vous. Le promoteur ne prévoit pas de vous communiquer ou à l'investigateur principal de l'étude les informations issues de cette Recherche supplémentaire.
- Le promoteur pourra partager l'échantillon biologique conservé (les échantillons biologiques conservés) et les données qui en résultent avec d'autres chercheurs et collaborateurs. La rubrique 'Protection de la vie privée' ci-dessous détaille toutes les informations utiles à ce sujet.

Les prélèvements seront conservés dans un site désigné par Pfizer, qui est actuellement situé à 2910 Fortune Circle West, Suite E, Indianapolis, Indiana, 46241 aux États-Unis, aussi longtemps que l'échantillon s'avère utile (les échantillons s'avèrent utiles) pour la recherche scientifique, éventuellement pendant de nombreuses années (50 ans).

BÉNÉFICES POSSIBLES LIÉS À LA PARTICIPATION À CETTE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE

L'utilisation supplémentaire de votre échantillon biologique stocké (vos échantillons biologiques stockés) et de vos données est destinée uniquement à des fins de recherche. Vous ne tirerez pas de bénéfice direct de votre participation. Les informations issues de la Recherche supplémentaire pourraient aider d'autres personnes dans le futur et contribuer au développement de nouveaux médicaments.

RETRAIT DE CONSENTEMENT

Vous pouvez changer d'avis à tout moment concernant l'autorisation d'utiliser votre échantillon biologique stocké (vos échantillons biologiques stockés) pour la Recherche supplémentaire. Toutefois, les données déjà générées à partir de l'échantillon biologique stocké (les échantillons biologiques stockés) seront conservées afin de préserver la valeur de la recherche. Si vous quittez l'étude ou êtes retiré(e) de l'étude, tout échantillon biologique stocké que vous avez fourni sera conservé et pourra être utilisé par le promoteur à des fins de Recherche supplémentaire sauf si vous faites part au

médecin de l'étude de votre refus de soumettre cet échantillon(ces échantillons) à toute Recherche supplémentaire.

INDEMNISATION

Vous ne serez pas rémunéré(e) pour votre participation à cette Recherche supplémentaire.

Le promoteur de l'étude pourra utiliser les informations issues de cette Recherche supplémentaire pour développer des produits ou procédés dont il pourra tirer des bénéfices. Il n'est pas prévu de vous indemniser ou de vous fournir aucun des produits mis au point à partir de cette Recherche supplémentaire. Le promoteur de l'étude restera propriétaire de ou détiendra les droits sur tous les produits et procédés mis au point à partir des informations provenant de votre échantillon biologique stocké (vos échantillons biologiques stockés).

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE

Voir chapitre page 15 : « Protection de vos données personnelles »

INFORMATIONS DE CONTACT

L'équipe médicale répondra à vos questions ou préoccupations avant, pendant et après l'étude de recherche.

Consultez les informations de contact fournies dans le consentement principal si vous devez joindre l'équipe médicale ou si vous souhaitez parler à quelqu'un qui n'est pas impliqué dans l'étude de recherche.

ACCORD DU SUJET ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE

1. J'ai pris connaissance des informations relatives à cette Recherche supplémentaire.
2. J'ai eu suffisamment de temps et d'occasions de demander des détails sur la Recherche supplémentaire et de prendre la décision d'y participer ou non.
3. J'accepte librement de participer à cette Recherche supplémentaire. Je ne renonce à aucun de mes droits légaux en signant ce document de consentement.
4. J'ai été informé(e) que je recevrai un exemplaire daté et signé de ce document.

<p>_____ Signature</p> <p>_____ Date de la signature</p>	<p>OUI, J'ACCEPTÉ QUE MON ÉCHANTILLON STOCKÉ SOIT UTILISÉ À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE.</p>
<p>_____ Signature</p> <p>_____ Date de la signature</p>	<p>NON, JE N'ACCEPTÉ PAS QUE MON ÉCHANTILLON STOCKÉ SOIT UTILISÉ À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE.</p>