

C1171006

Ce feuillet
d'information
est approuvé par
le Comité d'Ethique

C1171006-1001

Étude visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la concentration dans le sang du PF-05221304 chez des sujets présentant une insuffisance hépatique et chez des volontaires sains

Médicament de l'étude : PF-05221304

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. Constantino Kantaridis

Membres de l'équipe médicale: Dr. Isabelle Huyghe, 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 proposons de participer à une étude clinique portant sur le PF-05221304 qui devrait inclure environ 24 volontaires.

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Vous êtes invité(e) à participer à cette étude de recherche car votre fonction hépatique est anormale (insuffisance hépatique) **ou** parce que vous êtes une personne en bonne santé (sans insuffisance hépatique) dont l'âge, le poids et le genre sont semblables à d'autres personnes présentant une fonction hépatique anormale qui participent à cette étude.

L'objectif de cette étude de recherche est de comparer la quantité de PF-05221304 dans le sang de personnes présentant une fonction hépatique anormale de degré différent (léger, modéré, sévère) par rapport à des personnes présentant une fonction hépatique normale.

Par ailleurs, nous évaluerons la sécurité d'emploi et la tolérabilité d'une dose unique de PF-05221304, prise par voie orale, sur l'organisme des personnes.

2. STATUT LÉGAL DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Le PF-05221304 est un nouveau médicament expérimental à prendre par la bouche (par voie orale). Un nouveau médicament expérimental est un médicament dont la mise sur le marché n'a pas encore été approuvée dans votre pays.

Le PF-05221304 bloque une enzyme spécifique (ACC1/2) et empêche l'organisme de produire certains types de graisse. Par ce mécanisme, le PF-05221304 réduit le stockage excessif des graisses dans le foie, ce qui est la 1^{re} étape de la progression vers le développement de la stéatohépatite non alcoolique (SHNA), une maladie dans laquelle la quantité élevée de graisse dans le foie accompagnée d'une inflammation (gonflement) et d'une fibrose (lésions cicatricielles) entraînent le durcissement du foie.

Le PF-05221304 est actuellement développé par Pfizer pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (**SHNA**).

3. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Toute recherche comporte des risques, dont certains pouvant vous rendre malade, entraîner une gêne ou nuire à votre état.

- Vous pourriez présenter des effets secondaires liés au médicament à l'étude au cours de votre participation à l'étude.
- Ces effets peuvent être modérés ou graves ; et dans certains cas, ils peuvent être durables ou permanents, voire engager votre pronostic vital.
- Tous les participants à l'étude feront l'objet d'une surveillance afin de déceler d'éventuels effets secondaires ; toutefois, le personnel du centre (et l'équipe de l'étude) ne connaît pas l'ensemble des effets que le médicament à l'étude pourrait avoir sur vous.
 - **Il est essentiel que vous informiez le personnel du centre si vous ne vous sentez pas comme d'habitude.**
 - Le personnel du centre pourra vous donner des médicaments ou d'autres traitements visant à atténuer ou traiter les effets secondaires.
 - On vous demandera comment vous vous sentez tout au long de l'étude, et on vous posera des questions sur les effets secondaires gênants que vous pourriez présenter.
 - Des analyses de laboratoire, des examens physiques, la mesure de vos signes vitaux et de l'activité de votre cœur au moyen d'un électrocardiogramme (ECG) seront réalisés afin de veiller à votre sécurité.

- o Si vous avez des questions au sujet des signes ou symptômes de tout effet secondaire mentionné dans ce formulaire de consentement, adressez-vous au médecin de l'étude.

Les éventuels effets secondaires que vous êtes susceptibles de présenter en tant que participant(e) à cette étude recherche sont énumérés ci-dessous:

- **Risques possibles liés au médicament à l'étude, PF-05221304** : au mois de mai 2017, on comptait une étude clinique portant sur le médicament à l'étude ayant été terminée.
 - o L'étude a été réalisée chez des personnes adultes en bonne santé ; la majorité d'entre eux était des hommes.
 - o Sur 96 personnes, 82 ont reçu le PF-05221304 et les autres ont uniquement reçu un placebo.
 - 56 personnes ont reçu le PF-05221304 pendant une période maximale de 14 jours.
 - La plus forte dose unique administrée était de 240 mg (près de 10 fois plus élevée que la dose dans cette étude)
 - La plus forte dose administrée tous les jours pendant une période maximale de 14 jours était de 200 mg/jour (8 fois plus élevée que la dose dans cette étude [25 mg en une fois]).
 - Le mal de tête est un effet secondaire qui a été signalé par plus de 2 sujets prenant le PF-05221304.
 - Tous les effets secondaires ont disparu, la plupart n'ayant nécessité aucun traitement.
 - o Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets observés lors d'études menées chez l'animal (rats, lapins et singes) ayant reçu des doses du médicament à l'étude pendant une période de 4 mois maximum, ainsi que chez des personnes en bonne santé ayant reçu des doses du médicament à l'étude pendant une période de 2 semaines maximum.
 - Il vous est présenté pour vous donner une idée de ce qu'il pourrait se produire chez les patients participant à cette étude de recherche.
 - La dose dans cette étude de recherche (25 mg en une fois) est plus faible que les doses ayant entraîné les effets secondaires mentionnés dans les études menées chez l'animal et chez des personnes en bonne santé.

Effets secondaires dans des études menées chez l'animal	Ce qui est possible chez les personnes (sur la base des effets secondaires observés chez l'animal <i>plus</i> les effets observés chez les personnes en bonne santé dans une étude)
Chez le singe	
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du nombre de plaquettes (composant du sang qui arrête les saignements) 	<ul style="list-style-type: none"> • Une diminution du nombre de plaquettes est possible • Chez les personnes en bonne santé, cet effet a été observé à une dose d'au moins 60 mg par jour mais jamais à une dose de 40 mg par jour
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des triglycérides (un certain type de lipides/grasses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation des taux de triglycérides à jeun est possible • Chez les personnes en bonne santé, cet effet a été observé à des doses semblables et supérieures à celles de cette étude
<ul style="list-style-type: none"> • Lésions rénales avec une réponse de réparation chez 1 animal sur 6 à la dose la plus élevée testée pendant 2 semaines • Ces lésions rénales n'ont pas été observées chez des animaux ayant reçu des doses pendant 	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné que cet effet ne s'est pas produit après 4 mois de dosage et qu'aucun changement dans la fonction rénale n'a été observé au cours de l'étude chez des personnes en bonne santé, cet effet secondaire de diminution de la fonction rénale n'est pas probable • Si cet effet est observé, il peut accroître l'accumulation de sous-produits qui sont généralement éliminés de

Effets secondaires dans des études menées chez l'animal	Ce qui est possible chez les personnes (sur la base des effets secondaires observés chez l'animal <i>plus</i> les effets observés chez les personnes en bonne santé dans une étude)
4 mois	l'organisme par les reins (créatinine, azote uréique)

Effets secondaires dans des études menées chez l'animal	Ce qui est possible chez les personnes (sur la base des effets secondaires observés chez l'animal <i>plus</i> les effets observés chez les personnes en bonne santé dans une étude)
Chez le rat	
<ul style="list-style-type: none"> Gonflement (inflammation) des poumons Gonflement, excroissance cutanée anormale (hyperplasie) et coloration anormale de la peau (hyperkératose) 	<ul style="list-style-type: none"> Ces observations sont plus susceptibles de se produire chez le rat car les rats dépendent principalement des lipides/grasses pour une bonne fonction pulmonaire et la formation de la barrière cutanée Les personnes ne dépendent pas autant des lipides/grasses pour une bonne fonction pulmonaire et la formation de la barrière cutanée, par conséquent il est peu probable que cet effet secondaire se produise
<ul style="list-style-type: none"> Ulcérations dans une zone spécifique (non glandulaire) de l'estomac 	Les personnes n'ont pas cette partie spécifique de l'estomac, par conséquent il est peu probable que cet effet secondaire se produise

Analyses de l'ADN et/ou ARN (acide désoxyribonucléique et/ou acide ribonucléique) :

Cette recherche peut inclure l'étude de votre biologie et de la probabilité qu'une caractéristique biologique particulière (y compris les gènes) puisse augmenter le risque de développer une maladie. Les gènes sont des fragments d'ADN qui, via un matériel appelé ARN, donnent des instructions pour constituer les protéines qui font fonctionner nos organismes. Ces instructions sont stockées sous la forme d'un code. Il s'agit du code que vous héritez de vos parents et transmettez à vos enfants. L'ADN, l'ARN et les protéines sont susceptibles d'être étudiés dans le cadre de la recherche génétique. Le promoteur et les chercheurs mettront en place des mesures visant à minimiser la possibilité d'associer les résultats de cette recherche avec vous, mais il existe toujours une possibilité infime que les informations liées à votre participation à la recherche soient divulguées.

Autres risques : étant donné que le médicament à l'étude est expérimental, d'autres risques inconnus peuvent exister. Tous les médicaments comportent un risque potentiel de réaction allergique qui, sans traitement rapide, peut mettre en jeu le pronostic vital. Vous devez solliciter une aide médicale et contacter le médecin de l'étude immédiatement si vous pensez présenter l'un des symptômes suivants de réaction allergique grave : difficultés à respirer ou gonflement du visage, de la bouche, des lèvres, des gencives, de la langue ou du cou. D'autres réactions allergiques peuvent inclure des démangeaisons, de l'urticaire ou des cloques.

Risques : Contraception, grossesse et allaitement

Sur la base d'études menées chez le rat et le lapin, le médicament à l'étude, PF-05221304, pourrait nuire à un enfant à naître (foetus) bien que le médicament à l'étude ne modifie *pas* les cycles menstruels (intervalles entre les règles), ni le poids des organes reproducteurs (ovaires, utérus, testicules), ni les spermatozoïdes.

- Si vous êtes une femme et si vous êtes enceinte, souhaitez débuter une grossesse ou allaitez un enfant, vous ne pouvez pas rejoindre cette étude de recherche.
- Si vous êtes un homme dont la partenaire est actuellement enceinte ou si vous envisagez de concevoir un enfant, vous ne pouvez pas rejoindre cette étude de recherche.

- Si vous êtes en mesure d'avoir des enfants et avez des rapports sexuels, vous devez utiliser une méthode de contraception de manière systématique et adéquate au cours de l'étude de recherche et **au moins 28 jours avant de commencer à prendre le médicament à l'étude et au moins 28 jours après** avoir arrêté de prendre le médicament à l'étude.
 - Si vous êtes une femme ayant des règles irrégulières (cycles menstruels), vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace **au moins 28 jours avant la Visite 4.**
- L'utilisation d'une méthode de contraception efficace s'applique aux hommes **et** aux femmes participant à cette étude.
 - Le médecin de l'étude discutera avec vous des méthodes de contraception que vous devriez utiliser pendant votre participation à cette recherche et vous aidera à choisir la ou les méthodes qui vous conviennent.
 - Le médecin de l'étude vérifiera également que vous comprenez comment utiliser la méthode de contraception et pourra évaluer cela avec vous lors de chaque visite.
 - Les méthodes de contraception, même utilisées correctement, ne sont pas parfaites.
 - Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse au cours de l'étude de recherche, ou si vous souhaitez arrêter votre méthode de contraception au cours de celle-ci, vous devez en informer **immédiatement** le médecin de l'étude.
 - Vous serez retiré(e) de l'étude de recherche si vous arrêtez votre méthode de contraception ou si vous débutez une grossesse.

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.

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.

Le médicament à l'étude ne sera pas disponible 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).

Il est prévu que l'étude dure environ de 3 semaines (minimum) à 5 semaines (maximum).

- Un examen de sélection.
- 1 période de traitement structurée en 8 jours et 7 nuits dans l'unité (du Jour 1 au Jour 7) ; **ou** en 4 jours et 3 nuits dans l'Unité (du Jour -1 au Jour 3) et 4 visites en ambulatoire.
- L'appel téléphonique de suivi final aura lieu environ 30 jours après la dernière administration du médicament.

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 bilan hormonal sera réalisé chez toutes les femmes.

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:

Procédures réalisées par visite	Sélection	Jour							2 ^e suivi ^a	
		-1	1	2	3	4	5	6		7 (1 ^{er} suivi)
Collecte d'informations élémentaires telles que âge, genre, poids, taille	x									
Collecte des changements dans votre état de santé <u>ou</u> changements dans vos médicaments	x	x				x ^b	x ^b	x ^b	x ^b	x
Discussion et confirmation de l'utilisation de manière correcte d'une contraception visant à réduire le risque de grossesse pendant votre participation à l'étude - uniquement les hommes pouvant concevoir des enfants et les femmes pouvant devenir enceinte	x	x				x ^b	x ^b	x ^b	x ^b	x
Examen physique	x	x			x				x	
Test d'alcoolémie avec un éthylomètre	x	x								
ECG - électrocardiogramme enregistrant l'activité électrique de votre cœur	x		x		x				x	
Tension artérielle et pouls	x	x			x				x	
Prise de sang ^c pour analyses de laboratoire	x		x		x				x	
Prise de sang ^c pour PK			x	x	x	x	x	x	x	
Prise de sang ^c for génotype			x							
Prise de sang ^c for échantillon biologique			x							
Collecte d'urine pour test de grossesse			x						x	
Collecte d'urine pour détection de drogues	x									
Collecte d'urine pour analyses de laboratoire	x		x		x				x	
Administration du médicament à l'étude après le petit-déjeuner, au centre de recherche			x							

- Appel téléphonique environ 30 jours après l'administration du Jour 1
- Les procédures n'auront lieu que si vous êtes sorti(e) et que vous revenez au centre pour la visite
- Au total, environ 175 mL de sang vous seront prélevés au cours de l'étude

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

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.

3. TRAITEMENTS ADMINISTRÉS DURANT L'ÉTUDE

Les traitements prévus sont :

Un seul comprimé de 25 mg à prendre par voie orale avec de l'eau après le petit-déjeuner.

Contraception, grossesse et allaitement

1. POUR LES FEMMES UNIQUEMENT :

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

Femmes en âge de procréer incapables d'avoir des enfants:

Vous pouvez prendre part à cette étude si :

- Vous êtes âgée de 18 à 55 ans et
- 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.

Femmes en âge de procréer pouvant avoir des enfants :

Vous devez remplir **deux** des conditions suivantes :

- Vous utilisez une contraception hormonale
- Vous utilisez des préservatifs
- Votre partenaire a fait l'objet d'une vasectomie il y a au moins six mois
- Vous avez eu une ligature de trompes de Fallope/salpingectomie
- Vous portez un stérilet

Si vous décidez d'utiliser une contraception hormonale ou un stérilet, veuillez noter que votre partenaire doit utiliser un préservatif ou avoir fait l'objet d'une vasectomie.

Ces méthodes de contraception doivent être utilisées au minimum jusqu'à 28 jours après la dernière prise du médicament à l'étude.

La prise du médicament à l'étude peut entraîner un risque inconnu pour un embryon, un fœtus ou un nourrisson. Voilà pourquoi vous devrez avoir un test de grossesse négatif lors de la sélection, au début et à la fin de chaque période de l'étude.

Si vous souhaitez interrompre votre contraception pendant l'étude, veuillez nous en informer sans tarder. Vous serez retiré(e) de l'étude si vous interrompez votre contraception.

2. POUR LES HOMMES UNIQUEMENT :

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

Si vous avez un partenaire, 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. Ainsi, il vous sera possible, entre autre, d'éviter le transfert potentiel du médicament via le sperme durant cette étude.

En plus de cela, si votre partenaire est une femme, elle devra utiliser l'un des moyens de contraception suivants :

- Stérilet
- contraception hormonale
- OU avoir eu une ligature bilatérale des trompes/salpingectomie bilatérale ou occlusion bilatérale des trompes

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 vous ou votre partenaire devenez enceinte pendant l'étude **ou dans les 28 jours** après avoir arrêté le médicament à l'étude, informez-en immédiatement le médecin de l'étude.

- Informez également le médecin qui s'occupera de vous/votre partenaire au cours de la grossesse que vous avez pris part à cette étude de recherche.
- 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.

Risques liés aux procédures d'évaluation propres à l'étude

Les éventuels effets secondaires liés aux procédures réalisées au cours de l'étude comprennent :

- **Prises de sang** : peuvent provoquer un évanouissement, des étourdissements, une inflammation de la veine (vaisseau sanguin), une douleur, une ecchymose ou un saignement à l'endroit où l'aiguille a été introduite
 - Il existe également un faible risque d'infection
- **ECG** : peut provoquer une irritation et une éruption cutanées provenant du gel utilisé ou de la pose ou du retrait des électrodes utilisées pour le contact entre les fils et la peau
- **Jeûner** : peut entraîner des symptômes tels que des étourdissements, des maux de tête, une gêne au niveau de l'estomac, un évanouissement et/ou éventuellement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

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. GÉNOTYPAGE

Les mêmes gènes peuvent présenter d'importantes différences selon les personnes. En conséquence, les protéines produites à partir de ces gènes seront également différentes et fonctionneront différemment. C'est particulièrement vrai pour les protéines qui interviennent dans le métabolisme et le transport des médicaments, mais c'est aussi vrai pour les protéines qui peuvent influencer la manière dont un médicament est toléré.

Dans cette étude, il vous sera également demandé de fournir un échantillon de 4 mL de sang qui sera utilisé à des fins d'analyses des différentes formes d'un gène lié à un transporteur (OATP, protéine de transport des anions organiques) dont le médicament à l'étude dépend pour entrer rapidement dans le foie. Les résultats ne vous seront pas remis mais seront utilisés pour mieux comprendre la façon dont le médicament à l'étude est éliminé par différentes personnes.

2. ÉCHANTILLON BIOLOGIQUE CONSERVÉ

Un ou des échantillons de votre sang seront prélevés pour étudier votre biologie (telle que l'ADN et l'ARN, les protéines et les métabolites) afin de comprendre vos réponses au médicament à l'étude (comme les informations sur la sécurité d'emploi ou les concentrations de médicament) et l'insuffisance hépatique.

- Ces échantillons sont appelés "Banked Biospecimens"

- Un échantillon de 2 mL de sang sera prélevé le jour de l'administration du médicament à l'étude

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.

3. 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.

De plus, vous ne pourrez pas consommer de pamplemousse ni de jus de pamplemousse ou agrumes de type pamplemousse (pomelos, oranges de « Séville » ou oranges amères) à partir de 7 jours avant le début de la première période et ce jusqu'au dernier jour de la dernière période.

Exclusions

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous êtes en dehors de la tranche d'âge (18 à 70 ans), de la limite de poids (minimum de 50 kg) ou des limites de l'indice de masse corporelle (17,5 à 34,5 kg/m²).
- Vous prenez des médicaments régulièrement ou vous souffrez d'une maladie chronique.
 - **Pour les patients** : les médicaments peuvent être permis au cas par cas, après approbation par l'investigateur principal.
- 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 ou d'une allergie à un médicament.
- Vous souffrez d'allergies saisonnières (rhume des foins) traitées et/ou symptomatiques au moment de l'étude.
- 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.
- Vous pensez présenter un risque d'infection par le virus de l'hépatite B ou C (seulement pour les sujets en bonne santé).

Particularités de l'étude

1. VOLUME SANGUIN

La quantité totale de sang prélevé pendant l'étude sera d'environ 175 mL.

Les moments de prélèvements sanguins peuvent changer. Des échantillons de sang supplémentaires peuvent être prélevés à condition que le volume total ne dépasse pas 550 mL.

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

Glossaire

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.

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).

Enzyme : protéine fabriquée par l'organisme qui permet l'activation ou l'accélération de réactions chimiques

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.

Hystérectomie : ablation de l'utérus.

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

Stéatohépatite non alcoolique (SHNA ou NASH en anglais) est une inflammation du foie, provoquant aussi des lésions par accumulation de graisses dans le foie.

OATP(polypeptide de transport des anions organiques [organic anion-transporting polypeptide]) est une protéine de transport membranaire ou « transporteur » qui permet le transport d'anions principalement organiques sur l'ensemble de la membrane cellulaire.

Ovariectomie bilatérale : ablation des ovaires.

Pharmacocinétique (PK) : 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).

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.

Salpingectomie bilatérale : ablation des trompes de Fallope.

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 :

- o Vos nom, prénom, date et lieu de naissance, nationalité et sexe ;
- o Les dates de début et de fin ;
- o 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. Constantin Kantaridis

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. 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 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 **1105,00 €** (mille cent cinq euros) pour ma participation à cette étude. Les frais de déplacement sont déjà inclus dans ce montant.

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 ou pour d'autres raisons étrangères à ma participation à l'étude, je recevrai une rémunération proportionnelle.

- ii) 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 un échantillon biologiques conservé (voir page 10) pour permettre à la recherche de comprendre votre réaction au médicament à l'étude (telle que biomarqueurs de sécurité ou concentrations de médicament) et l'insuffisance hépatique.

- 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.
- 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 que vous avez fourni 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 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 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.

Le prélèvement sera conservé 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 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 pour la Recherche supplémentaire. Toutefois, les données déjà générées à partir de l'échantillon biologique stocké 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 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.

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.

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