

C3711002 C2
Ce feuillet
d'information
est approuvé par
le Comité d'Ethique

CALENDRIER DE L'ETUDE C3711002

Produits: PF-05221304 et PF-06865571

Cohorte 2

Jour	Date	Heure	Lieu	Parking	But de la visite (détails voir feuillet d'information)
Screening A jeun 4h avant	<i>Je</i> 03-05-18	7h45	CAH	Lennik	Examen de sélection
	<i>Vr</i> 04-05-18	9h00			
	<i>Lu</i> 07-05-18	7h45			
	<i>Je</i> 03-05-18	7h45	Hasselt	Salvator	
	<i>Vr</i> 04-05-18	9h45			
-1 A jeun 4h avant	<i>Me</i> 30-05-18	10h00	Bruxelles : Hôpital de jour	Erasme	Admission
1	<i>Je</i> 31-05-18	Hospitalisation			Voir feuillet
2	<i>Vr</i> 01-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
3	<i>Sa</i> 02-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
4	<i>Di</i> 03-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
5	<i>Lu</i> 04-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
6	<i>Ma</i> 05-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
7	<i>Me</i> 06-06-18	Hospitalisation			Journée pharmacocinétique
8	<i>Je</i> 07-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
9	<i>Ve</i> 08-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
10	<i>Sa</i> 09-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
11	<i>Di</i> 10-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
12	<i>Lu</i> 11-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
13	<i>Ma</i> 12-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
14	<i>Me</i> 13-06-18	Hospitalisation			Journée pharmacocinétique
15	<i>Je</i> 14-06-18	Out	Sortie de l'unité à 12h		
Follow-up A jeun 10 h avant	<i>Je</i> 21-06-18	7h30	Bruxelles (CAH/Hôpital de jour) Hasselt	Lennik Salvator	Examen de contrôle
Follow-up	<i>Ve</i> 13-07-18				Contrôle téléphonique Veillez à être disponible
Réception du paiement maximum 3 semaines après le dernier contact					

Médicament de l'étude :	PF 05221304 and PF-06865571
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. Laure Mendes da Costa
Membres de l'équipe médicale :	Dr. Isabelle Huyghe, Dr. Constantino Kantaridis, 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 ».

Veillez 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 15).

Objectifs et description du protocole de l'étude

Nous vous proposons de participer à une étude clinique portant sur le PF 05221304 et le PF-06865571 et qui devrait inclure environ 16 volontaires sains.

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude de recherche est de déterminer la quantité de PF-05221304 et de PF-06865571 dans votre sang (pharmacocinétique), de vérifier la présence éventuelle de métabolites et d'analyser les biomarqueurs après la prise de plusieurs doses orales, séparément et en association.

En outre, nous allons également évaluer la sécurité et la tolérance des PF-05221304 et PF-06865571 sur votre organisme après leur administration orale.

Les doses et schémas posologiques des PF-05221304 et PF-06865571 ont été choisis dans cette étude pour correspondre aux doses et schémas posologiques d'une future étude planifiée chez des patients présentant une élévation de la graisse hépatique, de sorte que l'interaction entre les deux médicaments de l'étude soit représentative et adaptée pour l'étude patient ultérieure.

2. STATUT LÉGAL DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Cette étude est la première étude clinique proposée pour une administration du PF-05221304 et du PF-06865571 en association. Chaque médicament est actuellement en cours de développement en tant que monothérapie pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) avec fibrose (lésion cicatricielle).

Cependant, comme on l'a déjà vu dans d'autres troubles métaboliques (p. ex. le diabète de type 2, l'excès de cholestérol dans le sang, etc.), il est possible qu'un seul médicament ne suffise pas pour traiter correctement la NASH, et un traitement combiné est à l'étude en tant que stratégie de thérapie précoce.

Le PF-05221304 et le PF-06865571 sont de nouveaux médicaments expérimentaux. Un nouveau médicament expérimental est un produit qui n'est actuellement pas autorisé à la vente dans ce pays.

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 ; 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 détecter 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 centre 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 et la mesure de vos signes vitaux et de l'activité de votre cœur au moyen d'un électrocardiogramme (ECG) seront réalisés afin de surveiller votre sécurité.
 - Si vous avez des questions au sujet des signes ou symptômes de tout effet secondaire mentionné dans ce formulaire de consentement, vous pouvez vous adresser au médecin de l'étude.

Durant cette étude, vous recevrez un ou deux médicaments à l'étude (le PF-05221304 ou le PF-06835919) pendant une certaine période de temps, et les deux médicaments en même temps

pendant une autre période de temps. Les effets secondaires éventuels de ces médicaments à l'étude sont décrits ci-dessous.

- **Risques éventuels liés au médicament à l'étude PF-05221304** : au mois de février 2018, une étude clinique avec sur le médicament à l'étude a été terminée.
 - L'étude a été réalisée chez des personnes adultes en bonne santé ; la majorité de ces personnes étaient des hommes.
 - 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 au cours de cette étude était de 240 mg (près de 8 fois plus élevée que la plus forte dose administrée dans cette étude).
 - La plus forte dose administrée chaque jour pendant une période maximale de 14 jours était de 200 mg/jour (plus de 6 fois plus élevée que la plus forte dose administrée dans cette étude [15 mg deux fois par jour]).
 - 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.
 - 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 plus forte dose dans cette étude de recherche (15 mg deux fois/jour) 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 pourrait se produire chez les patients [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/graisses) 	<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 4 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné que cet effet ne s'est pas produit après 4 mois d'administration de la dose 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 l'organisme par les reins (créatinine, azote uréique).
Chez le rat	

Effets secondaires dans des études menées chez l'animal	Ce qui pourrait se produire chez les patients [sur la base des effets secondaires observés chez l'animal <u>plus</u> les effets observés chez les personnes en bonne santé dans une étude]
<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 êtres humains 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 	<p>Les êtres humains n'ont pas cette partie spécifique de l'estomac, par conséquent il est peu probable que cet effet secondaire se produise.</p>

Risques potentiels avec le médicament à l'étude PF-06865571: Au mois de février 2018, une étude clinique a complété l'administration (C2541001) et une étude clinique est en cours (C2541002).

L'étude C2541001 a été la première étude à administrer le PF-06865571 à des sujets humains. Dans cette étude, le PF-06865571 a été administré à 17 sujets adultes sains, dont 15 hommes et 2 femmes n'ayant pas la capacité d'avoir des enfants. Ces sujets ont reçu des doses uniques de PF-06865571 allant de 5 mg à 1 500 mg par voie orale, ou un placebo correspondant. Le PF-06865571 a été bien toléré avec un profil de sécurité acceptable, et aucun effet secondaire grave n'a été signalé. Sur la base des données de ces sujets, un total de 16 effets secondaires a été rapporté chez les sujets recevant soit le PF-06865571, soit le placebo. Tous ces effets secondaires ont été jugés comme bénins, à l'exception d'un effet secondaire de genou enflé dont la gravité a été jugée « modérée ». Les effets secondaires rapportés comme étant « légers » comprenaient des douleurs ou des ecchymoses liées aux prises de sang pour les analyses de laboratoire, des douleurs à la mâchoire, des besoins urgents d'uriner, de légers maux de tête, un nez bouché, des rougeurs au niveau des yeux, de petites lacérations sur les doigts, une anomalie isolée dans un ECG, des anomalies de laboratoire bénignes et une grosseur au niveau de la thyroïde. La plupart de ces effets secondaires étaient des événements isolés.

L'étude C2541002 est une étude en cours dans laquelle des doses répétées de PF-06865571 ou de placebo sont administrées à des sujets sains pendant 14 jours. Des doses allant jusqu'à 400 mg toutes les 8 heures ou du placebo ont été administrées à des sujets sains (n = 40) dans les Cohortes 1 à 3 et dans la Cohorte 5, avec un total de 70 effets secondaires rapportés chez 24 sujets. La plupart des effets secondaires (64/70) ont été d'intensité légère. Parmi les effets secondaires d'intensité modérée, 2 étaient dus à la ponction veineuse, 1 était dû à des nausées intermittentes, 1 était dû aux maux de tête, 1 était dû à une congestion nasale et 1 était dû à la fatigue. Dans l'ensemble, le profil de sécurité dans cette étude est similaire à la première étude complétée décrite précédemment, hormis le fait qu'un effet indésirable grave amenant à une hospitalisation de courte durée a été rapporté chez 1 sujet (sur 10) dans la cohorte recevant le PF-06865571/placebo à une dose de 600 mg toutes les 8 heures, pour une dose quotidienne totale de 1 800 mg par jour (Cohorte 4). L'ECG a détecté un rythme cardiaque anormal chez ce sujet; ceci n'était accompagné d'aucun symptôme et a disparu spontanément dans les 24 heures. L'événement a été considéré comme étant éventuellement lié au traitement à l'étude. L'administration du médicament a été interrompue pour ce sujet et pour le reste de la cohorte. Dans cette cohorte, 18 effets secondaires ont été rapportés chez 6 sujets. Ils étaient tous considérés d'intensité légère, sauf l'épisode de rythme cardiaque anormal, que l'on a considéré comme grave. L'administration du médicament a repris dans une cohorte ultérieure à une dose de 400 mg toutes les 8 heures (Cohorte 5), avec une sécurité d'emploi telle que décrite précédemment.

Le PF-06865571 a été administré de manière répétée à des rats et des singes pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines. Dans le cadre de ces études, une diminution des taux de cholestérol et de triglycérides a été observée, ce qui constitue l'une des façons dont ce médicament est censé agir. Une légère diminution du taux de plaquettes a été observée (chez les rats uniquement), mais elle n'a affecté ni la moelle osseuse ni la rate. Une légère diminution du taux de globules blancs et rouges a

été observée chez les singes uniquement. En outre, une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée chez un singe uniquement.

Autres risques

Étant donné que les médicaments à l'étude sont expérimentaux, 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.

Il est important que vous rapportiez tous les symptômes et effets secondaires que vous présentez dès leur apparition, que vous pensiez ou non qu'ils soient causés par le médicament à 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.

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

Déroulement de l'étude

L'étude couvrira une période prévue d'environ 10 semaines.

Des procédures ou examens seront requis dans le cadre de l'étude:

- Un examen de sélection
- 1 période de traitement organisée de 16 jours et 15 nuits à l'Unité, de l'admission (du jour -1) au jour 15.
- La visite de contrôle finale aura lieu environ 20 à 24 jours après la dernière administration de médicament à l'étude.
- L'appel téléphonique de contrôle final aura lieu environ 42 à 46 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.

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 subirez les tests et examens décrits ci-dessous :

- Examen clinique : lors de l'admission.
- Échantillons de sang et d'urine pour les analyses de laboratoire (**pour lesquels vous devez être à jeun depuis au moins 4 heures**) : lors de l'admission (Jour 1).
- Échantillons de sang et d'urine pour les analyses de laboratoire, y compris bilan lipidique (**pour lesquels vous devez être à jeun depuis au moins 10 heures**) : les Jours 7, 10 et 14.

- Échantillon de sang pour l'analyse du bilan lipidique uniquement (**pour lesquels vous devrez être à jeun depuis au moins 10 heures**) : 1 échantillon le Jour 1.
- Dépistage de drogues dans les urines : lors de l'admission (Jour 1).
- Administration des médicaments : voir la section « Traitements administrés pendant l'étude », page 8.
- Échantillons de sang pour déterminer les concentrations de médicament, les métabolites et les biomarqueurs éventuels. 20 échantillons au total : les Jours 7 et 14.
- Échantillon biologique archivé de sang : 1 échantillon.
- Mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque : 8 mesures au total : les Jours 1, 7, 10, 14 et 15.
- ECG. 8 enregistrements au total : les Jours 1, 7, 10, 14 et 15.
- Échantillon sanguin pour la pharmacogénomique : 1 échantillon (Cohorte 1 uniquement).

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

Environ 20 à 24 jours après la dernière administration du médicament à l'étude, vous reviendrez à l'Unité pour une visite de contrôle (examen médical, ECG, mesure de la tension artérielle et du rythme cardiaque couché, échantillon de sang et d'urines – **pour lesquels vous devrez être à jeun depuis au moins 10 heures** – pour tests de laboratoire).

Chaque volontaire recevra un appel téléphonique de contrôle, 42 à 46 jours après l'administration de la première dose du médicament à l'étude.

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 :

- **A** : Dose de 15 mg de PF-05221304 par voie orale.
- **B** : Dose de 300 mg de PF-06865571 par voie orale.

Cohorte 1:

- recevra le traitement **A** deux fois par jour du Jour 1 au Jour 7.
- recevra le traitement **A** et le traitement **B** deux fois par jour du Jour 8 au Jour 13.
- recevra le traitement **A** et le traitement **B** une fois par jour (le matin seulement) le Jour 14.

Cohorte 2:

- recevra le traitement **B** deux fois par jour du Jour 1 au Jour 7.
- recevra le traitement **B** et le traitement **A** deux fois par jour du Jour 8 au Jour 13.
- recevra le traitement **B** et le traitement **A** une fois par jour (le matin seulement) le Jour 14.

Contraception

1. POUR LES FEMMES UNIQUEMENT :

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. 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.

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 du sperme. 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.

Vous ne pourrez pas faire don de sperme jusqu'à 28 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.

3. SUIVI D'UNE GROSSESSE

Si votre partenaire devient enceinte pendant l'étude ou endéans les 28 jours après avoir arrêté le médicament à l'étude, informez-en immédiatement le médecin de l'étude. Le médecin de l'étude demandera si vous/votre partenaire ou le médecin en charge de la grossesse accepte de lui fournir 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

- **Prises de sang** : peut 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.

- **Jeûne** : 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 – UNIQUEMENT POUR LA COHORTE 1

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.

Un échantillon de sang 4 mL sera prélevé pour génotypage (la méthode utilisée pour étudier vos gènes) d'un gène lié à un transporteur (OATP, protéine de transport des anions organiques) On pense que l'OATP joue un rôle dans l'accès rapide du médicament à l'étude dans le foie. Les résultats seront utilisés uniquement aux fins de l'étude. Les résultats n'influeront pas sur votre santé ou vos soins médicaux et ne vous seront pas communiqués. Votre échantillon de sang servira uniquement à étudier le gène OAT et sera détruit peu après l'analyse finale de l'étude.

2. ÉCHANTILLON BIOLOGIQUE CONSERVÉ – POUR LES 2 COHORTES

Un échantillon de sang de 4 mL sera prélevé pour étudier vos paramètres biologiques (tels que ADN, ARN, protéines et métabolites (voir glossaire page 14) afin de comprendre les réponses des sujets aux médicaments à l'étude (telles que les biomarqueurs de sécurité ou la concentration du médicament) Cet échantillon est appelé « Échantillon biologique conservé ».

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

1. RESTRICTIONS COMMUNES À LA PLUPART DES ÉTUDES

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

1. EXCLUSIONS SPÉCIFIQUES À CETTE ÉTUDE

Vous ne pourrez pas participer à cette étude:

En cas d'une participation précédente à une étude portant sur le PF-06865571 ou le PF-05221304.

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 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 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.

Complément d'informations sur les risques liés à la participation à l'étude

Risques associés aux procédures de l'étude clinique

Particularités de l'étude

1. VOLUME SANGUIN

La quantité totale de sang prélevée au cours de l'étude sera d'environ 160 mL.

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.

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

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).

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 sucre 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

L'OATP (polypeptide de transport des anions organiques) est une protéine de transport membranaire, ou « transporteur », qui aide au transport d'anions principalement organiques sur l'ensemble de la membrane cellulaire.

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).

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 prenez 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, même sans faute, 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 contient 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. Laure Mendes da Costa

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 Feuillet 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 **1930.00 €** (Mille neuf cent trente euros) pour ma participation à cette étude.

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.

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 Feuillelet 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 Feuillelet 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). 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 16: « 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 _____	OUI, J'ACCEPTÉ QUE MON ÉCHANTILLON STOCKÉ SOIT UTILISÉ À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE.
Prénom _____ Nom _____ Signature _____ Date de la signature _____	NON, JE N'ACCEPTÉ PAS QUE MON ÉCHANTILLON STOCKÉ SOIT UTILISÉ À DES FINS DE RECHERCHE SUPPLÉMENTAIRE.