

C3241001 C1G9

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

CALENDRIER DE L'ETUDE C3241001

Produit : Denosumab

Cohorte CIG9

Jour	Date	Heure	Lieu	Parking	But de la visite (détails voir feuillet d'information)		
Screening 1 A jeun 4h avant	Lu	28-05-18	08h15 (Hommes)	Bruxelles :CAH	Lennik	Examen de sélection	
	Ma	29-05-18	08h15 (Dames)				
	Me	30-05-18	09h45 (Hommes)				
	Je	31-05-18	08h15 (Dames)				
	Ve	25-05-18	09h45	Hasselt	Salvador		
	Lu	28-05-18	09h45				
	Ma	29-05-18	09h45				
	Je	31-05-18	09h45				
Screening 2 pas à jeun	Lu	28-05-18	A confirmer	Bruxelles: Hôpital - service dentisterie	Lennik	Examen dentaire ce rendez-vous sera confirmé sur base des résultats du screening 1	
	Ve	01-06-18					
Période 1							
-1	A jeun 4h avant	Ma	05-06-18	10h00	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Admission
1		Me	06-06-18	Hospitalisation			Journée pharmacocinétique
2		Je	07-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
3		Ve	08-06-18	Hospitalisation			Voir feuillet
4		Sa	09-06-18	Out			Sortie de l'unité à 12h
6	pas à jeun	Lu	11-06-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
10	pas à jeun	Ve	15-06-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
14	pas à jeun	Ma	19-06-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
21	pas à jeun	Ma	26-06-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
30	A jeun 4h avant	Je	05-07-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
45	pas à jeun	Ve	20-05-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
60	pas à jeun	Ve	03-08-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
75	pas à jeun	Lu	20-08-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
100	pas à jeun	Je	13-09-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
120	A jeun 4h avant	Me	03-10-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
150	pas à jeun	Ve	02-11-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
180	pas à jeun	Lu	03-12-18	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
210	A jeun 4h avant	Ve	04-01-19	7h30	Bruxelles : Hôpital de jour	Lennik	Visite ambulatoire
Paiements partiels : Réception des paiements maximum 3 semaines après le 20/07/2018 et le 02/11/2018							

Médicament de l'étude :	Xgeva® (denosumab)
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. Ekaterina Tankisheva
Membres de l'équipe médicale :	Dr. Isabelle Huyghe, Dr. Constantino Kantaridis, Dr. Laure Mendes da Costa, 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 la concentration de Xgeva® (denosumab) dans votre sang. Bien que Xgeva® (denosumab) soit déjà approuvé en Europe, il sera considéré dans cette étude comme un médicament expérimental.

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 11).

Objectifs et description du protocole de l'étude

Nous vous proposons de participer à une étude clinique portant sur le Xgeva[®] (denosumab) qui inclura environ 15 volontaires sains.

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude de recherche est d'évaluer les concentrations de Xgeva[®] (denosumab) dans votre sang jusqu'à environ 7 mois après l'administration d'une dose unique (120 mg). Les résultats de cette étude seront utilisés pour le développement d'un médicament similaire à l' Xgeva[®] (denosumab).

2. STATUT LÉGAL DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Le Xgeva[®] (denosumab) est autorisé en Europe et est disponible sur ordonnance pour prévenir les complications osseuses, comme des fractures chez les adultes présentant des tumeurs malignes osseuses. Cependant, l'utilisation de Xgeva[®] (denosumab) dans cette étude de recherche est expérimentale. Elle est expérimentale car nous cherchons à caractériser dans sa globalité l'évolution du Xgeva[®] (denosumab) dans votre corps (absorption, distribution, dégradation et élimination).

3. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Toute recherche comporte des risques. Vous pourriez notamment ne pas vous sentir bien, ressentir des effets désagréables ou subir des dommages en raison de certains de ses aspects. Vous pourriez ressentir des effets négatifs liés au médicament à l'étude pendant votre participation. Toutes les personnes participant à l'étude feront l'objet d'une surveillance afin de détecter d'éventuels effets négatifs. Cependant, nous ne connaissons pas tous les effets que le médicament à l'étude pourrait avoir sur vous. Ces effets peuvent être légers ou graves. Dans certains cas, ces effets peuvent être durables ou permanents, voire engager votre pronostic vital. Nous pourrions vous donner des médicaments pour réduire les effets négatifs.

Comme tous les médicaments, le denosumab peut causer des effets secondaires, même si cela ne se présente pas chez tout le monde.

La majorité des effets secondaires mentionnés dans la notice du médicament destinée aux patients ont été signalés après plusieurs administrations de Xgeva[®] (pendant le temps nécessaire à l'action du médicament) par des patients adultes (ou des adolescents ayant terminé leur croissance osseuse) présentant également des symptômes liés à leurs maladies respectives et qui devaient souvent prendre d'autres médicaments.

Si vous développez l'un de ces symptômes (pouvant **toucher** 1 personne sur 10), informez-en immédiatement votre médecin :

- Spasmes, contractions musculaires, crampes musculaires, engourdissement ou picotement des doigts, des orteils ou de la zone autour de la bouche et/ou convulsions, confusion ou perte de conscience. Ces signes pourraient indiquer que votre taux de calcium dans le sang est faible. Un faible taux de calcium dans le sang peut également entraîner une modification du rythme cardiaque appelée « prolongation QT », qui est observée à l'électrocardiogramme (ECG).

Si vous développez l'un de ces symptômes (pouvant **toucher** 1 personne sur 10), informez-en immédiatement votre médecin et votre dentiste :

- Douleur persistante au niveau de la bouche et/ou de la mâchoire, un gonflement ou une absence de guérison de plaies au niveau de la bouche ou de la mâchoire, un écoulement, un engourdissement ou une sensation de lourdeur au niveau de la mâchoire ou le déchaussement d'une dent pourraient être les signes d'une lésion osseuse de la mâchoire (ostéonécrose).

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, parfois sévères
- Essoufflement
- Diarrhées

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Faibles taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Chute d'une dent
- Transpiration excessive

Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Réactions allergiques (p. ex. respiration sifflante ou difficulté à respirer ; gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou d'autres parties du corps ; éruption cutanée, démangeaisons ou cloques sur la peau). Dans de rares cas, les réactions allergiques peuvent être sévères.
- Douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse (cela peut être une indication précoce d'une fracture potentielle de l'os de la cuisse)

Effets inconnus (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) :

- Si vous présentez une douleur, un écoulement et/ou une infection au niveau de l'oreille, parlez-en à votre médecin. Ces signes pourraient indiquer une lésion osseuse au niveau de l'oreille.

Si vous présentez des effets indésirables, parlez-en au médecin, au/à la pharmacien(ne) ou au personnel infirmier. Cela inclut tout effet indésirable potentiel non mentionné précédemment.

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.

Les médicaments à l'étude ne seront pas fournis par l'Unité après la fin de l'étude.

Déroulement de l'étude

Il est prévu que l'étude dure environ 34 semaines.

Les examens ou les procédures ci-dessous devront être effectués dans le cadre de l'étude:

- Un examen de sélection
- 1 période de traitement de 5 jours et 4 nuits au sein de l'Unité (du jour -1 au jour 4)
- 13 visites ambulatoires, environ aux jours 6, 10, 14, 21, 30, 45, 60, 75, 100, 120, 150, 180 et 210, après l'administration du médicament.

Nous vous demanderons peut-être de revenir à l'Unité pour des visites ambulatoires supplémentaires après votre dernière visite du jour 210 pour effectuer des prises de sang afin d'étudier l'immunogénicité.

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, ainsi qu'une

mesure de votre fréquence respiratoire. Un échantillon de sang et d'urines (**pour lesquels vous devez avoir été à jeun pendant au moins 4 heures**) seront prélevés pour examens de laboratoire et détection de drogues.

De plus, un examen oral de routine sera effectué afin d'identifier le risque de carie dentaire ou de carie au niveau de la racine des dents, ou de maladie de la gencive ou de l'os. Cet examen oral de routine inclura une radiographie.

Un test hormonal sera réalisé chez les femmes ménopausées et un test de grossesse sera effectué chez les femmes en âge de procréer.

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 inclus(e) dans l'étude, vous serez soumis(e) aux tests et examens décrits ci-dessous pendant la période d'hospitalisation :

- Examen clinique à l' admission
- Électrocardiogramme : 2 mesures
- Tension artérielle, pouls, température et fréquence respiratoire : 6 mesures
- Urines pour les tests de laboratoire et dépistage de drogues : 3 échantillons
- Prise de sang pour les tests de laboratoire, pour étudier l'immunogénicité, déterminer les concentrations du denosumab et un test de grossesse (le cas échéant), : 8 échantillons
- Administration sous-cutanée du dénosumab : le jour 1

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.

Les visites ambulatoires incluront les analyses et les examens suivants :

- Examen physique le jour 210 (si nécessaire)
- Examen oral de routine le jour 210, qui inclura une radiographie
- Urine pour tests de laboratoire: 3 échantillons (jours 30, 120 et 210)
- Prise de sang pour des tests de laboratoire, pour un test de grossesse (le cas échéant), pour déterminer l'immunogénicité et les concentrations du denosumab : 13 échantillons, dont 3 pour lesquels **vous devez avoir été à jeun pendant au moins 4 heures (jours 30, 120 et 210)**

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

Ce qu'il restera de vos échantillons des tests de laboratoire et des échantillons utilisés pour déterminer les concentrations du médicament à l'étude peut être conservé jusqu'à 1 an après la fin

de l'étude (ils seront détruits passé ce délai, voire plus tôt s'ils ne sont pas utilisés). Les échantillons pourraient être utilisés pour l'évaluation des biomarqueurs exploratoires de sécurité, pour la méthode bioanalytique, ainsi qu'à toute autre fin exploratoire liée à ce médicament à l'étude.

3. TRAITEMENTS ADMINISTRÉS DURANT L'ÉTUDE

Le traitement prévu est :

- 120 mg de Xgeva® (denosumab) administré par injection sous-cutanée le jour 1.

Xgeva® (denosumab) sera administré de façon aléatoire déterminée par ordinateur, ce qui est également appelé « randomisation ».

Contraception

1. POUR LES FEMMES UNIQUEMENT :

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

Femmes sans potentiel de grossesse:

Vous pouvez prendre part à cette étude si :

- Vous êtes âgée de 45 et 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 l'une des conditions suivantes :

- Vous portez un dispositif intra-utérin (stérilet) non hormonal.
- Vous prenez une contraception hormonale.

Ces moyens de contraception devront être utilisés pendant au moins 7 mois après l'administration du denosumab.

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, et pendant toute la durée de l'étude (7 mois au moins).

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 à l'étude et pendant 7 mois au moins après l'administration du médicament.

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

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 7 mois au moins après l'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 pendant votre participation à l'étude (pendant 7 mois au moins).

3. SUIVI D'UNE GROSSESSE

Si vous ou votre partenaire devenez enceinte dans un délai d'au moins 7 mois après avoir arrêté le médicament à l'étude, informez-en immédiatement le médecin de l'étude. Le médecin de l'étude demandera que vous/votre partenaire ou le médecin en charge de la grossesse lui fournissiez un suivi de l'évolution de la grossesse et de l'issue de celle-ci. Si vous/votre partenaire y consentez, ces informations seront fournies au promoteur de l'étude pour des contrôles de sécurité.

Bénéfices

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

Retrait de l'étude

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

Nous pourrions vous demander si cette décision de retrait concerne uniquement l'arrêt du médicament à l'étude ou concerne également la participation aux procédures de l'étude en ambulatoire et/ou la fin des procédures de l'étude (J210). Si vous acceptez de poursuivre la fin des procédures de l'étude, des informations sur votre santé continueront à être recueillies, comme indiqué en page 12.

Si vous refusez de poursuivre jusqu'à la fin des procédures de l'étude, 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.

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

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 la période de l'étude, **et enfin**
- à partir de 24 heures avant les visites ambulatoires 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 la période de l'étude, **et enfin**
- à partir de 48 heures avant les visites ambulatoires jusqu'au jour du paiement final.

Exclusions

1. EXCLUSIONS SPÉCIFIQUES À CETTE ÉTUDE

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous êtes enceinte ou si votre partenaire est enceinte (pour les sujets masculins) ;
- Vous allaitez ;
- Vous avez été vacciné(e) au cours des 6 dernières semaines ;
- Vous avez subi une intervention chirurgicale orale, une extraction dentaire ou la pose d'implants dentaires au cours des 6 derniers mois ;

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 (21-55 ans) ou de poids (minimum 50 kg), ou vous êtes en dehors des limites de l'indice de masse corporelle ($17,5 - 30,5 \text{ kg/m}^2$).
- 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.

Particularités de l'étude

1. VOLUME SANGUIN

La quantité totale de sang prélevée au cours de l'étude sera d'environ 210,5 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.

2. INJECTION SOUS-CUTANÉE

Dans cette étude, le Xgeva® (denosumab) sera administré par voie sous-cutanée (sous la peau) dans l'abdomen. Lors d'une injection sous-cutanée, une aiguille est introduite sous la peau. Les sites d'injection seront déterminés par le personnel de l'Unité.

Glossaire

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).

Hystérectomie: ablation de l'utérus.

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

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

Méthodes bioanalytiques : techniques utilisées pour mesurer la quantité de médicament à l'étude, les métabolites, les biomarqueurs ou les protéines

Ovariectomie bilatérale : ablation des ovaires.

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

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 traitement administré 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.

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 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 : Mme 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 Mme 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. Ekaterina Tankisheva

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.
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 **3885,00 €** (trois mille huit cents quatre-vingt-cinq 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.

Si je devais revenir pour des visites additionnelles après la fin de l'étude (jour 210), je recevrai la somme de **50,00 €** (cinquante euros) par visite.

Si je devais par contre rester impliqué plus d'un mois après la fin de l'étude (jour 210), je recevrai la somme de **350,00 €** (trois cents cinquante euros) par mois supplémentaire.

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.

- 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.

Signature Date de signature