

C4541003-1001

ÉTUDE DE PHASE 1, RANDOMISÉE, EN DOUBLE AVEUGLE, EN OUVERT POUR LE PROMOTEUR, CONTRÔLÉE PAR PLACEBO, VISANT À ÉVALUER LA SÉCURITÉ D'EMPLOI, LA TOLÉRABILITÉ, LA PHARMACOCINÉTIQUE ET L'INTERACTION PHARMACOCINÉTIQUE AVEC LE MIDAZOLAM DE DOSES ORALES CROISSANTES MULTIPLES DE PF-07258669 CHEZ DES PARTICIPANTS ADULTES JAPONAIS, NON JAPONAIS, ET PLUS AGÉS EN BONNE SANTÉ



Numéro EudraCT :	2021-004037-36
Médicament à l'étude :	PF-07258669
Promoteur de l'étude :	Pfizer Inc.
Organisme de recherche :	Unité de Recherche Clinique Pfizer (PCRU), Route de Lennik 808, 1070 Bruxelles
Comité d'Éthique Médicale :	Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB
Investigateur principal (médecin de l'étude) :	Dr. Lien Van Eyck
Numéro d'appel d'urgence :	0800 30 019/ +32(0) 2 556 70 03

Table des matières

I. INFORMATION ESSENTIELLE À VOTRE DÉCISION DE PARTICIPER À L'ÉTUDE	3
Introduction	3
Objectifs et description du protocole de l'étude	4
Déroulement de l'étude	7
Contraception, grossesse et allaitement	12
Risques liés aux procédures d'évaluation propres à l'étude	13
Bénéfices	14
Retrait de l'étude	14
Echantillons de matériel biologique collectés au cours de l'étude	14
Contact	15
II. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	16
Restrictions	16
Exclusions	17
Complément d'informations sur les risques liés à la participation à l'étude	18
Particularités de l'étude	18
Glossaire	19
Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à chaque étude clinique	21
Vous devez informer le médecin responsable ou la personne qui le représente :	21
Assistance ou avis	21
Droits du participant	21
Compensation et assurance	22
Protection de vos données personnelles	22
Contrôle de la non-participation à d'autres études cliniques	23

C4541003-1001

ÉTUDE DE PHASE 1, RANDOMISÉE, EN DOUBLE AVEUGLE, EN OUVERT POUR LE PROMOTEUR, CONTRÔLÉE PAR PLACEBO, VISANT À ÉVALUER LA SÉCURITÉ D'EMPLOI, LA TOLÉRABILITÉ, LA PHARMACOCINÉTIQUE ET L'INTERACTION PHARMACOCINÉTIQUE AVEC LE MIDAZOLAM DE DOSES ORALES CROISSANTES MULTIPLES DE PF-07258669 CHEZ DES PARTICIPANTS ADULTES JAPONAIS, NON JAPONAIS, ET PLUS AGÉS EN BONNE SANTÉ



SIGNATURES :	26
Pour accord, le participant :	26
Personne ayant dirigé la discussion entourant le consentement éclairé :	26
Consentement du participant dans l'incapacité de lire :	26

COMPLÉMENT RELATIF A LA PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL..... 27

A. Quelles données à caractère personnel pouvons-nous recueillir à votre sujet durant cette étude ?	29
B. Qui utilisera mes données à caractère personnel, comment ces personnes les utiliseront-elles et où seront-elles conservées ?.....	29
C. Qu'advient-il de mes données à caractère personnel envoyées en dehors du centre de l'étude ?	30
D. Comment mes échantillons biologiques et mes images sont-ils traités ?	32
E. Mes données à caractère personnel peuvent-elles être utilisées pour une autre recherche ?	32
F. Comment mes données à caractère personnel seront-elles protégées lorsqu'elles seront transférées du centre d'étude au promoteur ?	33
G. Quels sont mes droits en matière de protection des données ? Qui puis-je contacter à propos de ces droits ou toute inquiétude ou plainte ?	33
H. Que se passe-t-il si je ne souhaite pas continuer l'étude ?	34

C4541003-1001

ÉTUDE DE PHASE 1, RANDOMISÉE, EN DOUBLE AVEUGLE, EN OUVERT POUR LE PROMOTEUR, CONTRÔLÉE PAR PLACEBO, VISANT À ÉVALUER LA SÉCURITÉ D'EMPLOI, LA TOLÉRABILITÉ, LA PHARMACOCINÉTIQUE ET L'INTERACTION PHARMACOCINÉTIQUE AVEC LE MIDAZOLAM DE DOSES ORALES CROISSANTES MULTIPLES DE PF-07258669 CHEZ DES PARTICIPANTS ADULTES JAPONAIS, NON JAPONAIS, ET PLUS AGÉS EN BONNE SANTÉ



I. Information essentielle à votre décision de participer à l'étude

Introduction

Vous êtes invité(e) 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 de risques éventuels, pour 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 éclairé 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 avoir été évaluée et approuvée par un Comité d'Éthique et par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Cependant, même après avoir signé ce document, vous pouvez, à tout moment, cesser de participer à l'étude, en informant le médecin investigateur de votre décision.
- Les données recueillies dans le cadre de cette étude sont confidentielles et traitées conformément au Règlement général sur la protection des données et à la loi belge du 30 juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, 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 contacter l'investigateur principal ou un membre de son équipe à tout moment si vous avez besoin d'informations complémentaires.
- À condition que vous y ayez consenti de façon spécifique, votre médecin traitant sera informé(e) de votre participation à cette étude. Il/Elle sera également averti(e) lorsque l'étude sera terminée.

Un complément d'informations sur les « Droits du participant » est fourni en annexe (page 21).

Objectifs et description du protocole de l'étude

Nous vous proposons de participer à une étude clinique portant sur le PF-07258669 qui inclura environ 80 participants.

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Le PF-07258669 est un nouveau médicament actuellement en cours de développement en tant que traitement oral contre les maladies métaboliques associées à une perte de poids involontaire, comme l'anorexie gériatrique (c'est-à-dire la perte d'appétit et/ou la diminution de la prise alimentaire chez les personnes âgées).

Cette étude comprendra 2 parties :

PARTIE A :

Si vous participez à la Partie A de cette étude, vous recevrez des doses croissantes multiples de PF-07258669.

L'objectif de la partie A de cette étude est :

- D'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité de doses orales croissantes multiples de PF-07258669 par rapport au placebo chez des participants en bonne santé ;
- De mesurer la quantité de PF-07258669 dans votre sang et votre urine après l'administration des doses croissantes multiples de PF-07258669 ;
- D'évaluer l'effet de doses croissantes multiples de PF-07258669 administrées pendant 14 jours sur le poids corporel et la composition corporelle (par ex. masse hydrique totale, masse graisseuse, masse musculaire, masse osseuse, etc.) ;
- D'évaluer l'effet de doses croissantes multiples de PF-07258669 administrées pendant 14 jours sur l'appétit, la satiété et la soif.

Si les résultats de la Partie A chez les participants en bonne santé vont en faveur d'une évaluation plus approfondie du PF-07258669, il est possible qu'une cohorte facultative d'environ 8 participants adultes japonais soit ajoutée à la Partie A de cette étude. Ceci afin de soutenir le recrutement de participants japonais dans de futures études cliniques avec le PF-07258669.

Si les résultats des Parties A et B chez les participants en bonne santé vont en faveur d'une évaluation plus approfondie du PF-07258669, une cohorte facultative d'environ 8 à 10 participants adultes plus âgés pourrait être ajoutée à la Partie A de cette étude. Ceci afin de soutenir le recrutement de personnes plus âgées dans de futures études cliniques avec le PF-07258669. Des participants plus âgés atteints de maladies chroniques (p. ex. hypertension) maintenues sous contrôle grâce à un régime alimentaire ou des doses stables de médicaments pourraient être inclus dans cette cohorte facultative de participants adultes plus âgés.

PARTIE B :

Si vous participez à la Partie B de cette étude, vous recevrez le médicament midazolam disponible sur le marché avec et sans PF-07258669.

Le PF-0758669 pourrait modifier la concentration et/ou réduire au fil du temps l'activité de certaines enzymes hépatiques qui métabolisent/modifient le midazolam, afin qu'il puisse être éliminé de l'organisme. La prise concomitante de midazolam et de PF-07258669 pourrait donc modifier les concentrations de midazolam dans le sang. Cela pourrait modifier l'effet du midazolam et/ou les réactions indésirables à ce médicament.

L'objectif de la Partie B de cette étude est :

- De comparer la quantité de midazolam présente dans votre sang lorsque vous prenez uniquement du midazolam, et lorsque vous prenez du midazolam après avoir pris du PF-07258669 pendant 10 jours ;

- D'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité du midazolam seul et en association avec le PF-07258669 chez des participants en bonne santé.
- D'évaluer l'effet de doses multiples de PF-07258669 sur la faim et la soif.

Cela donnera des indications quant à l'administration future du PF-07258669 en association avec d'autres médicaments.

La Partie B sera uniquement menée si les résultats de la Partie A vont en faveur d'une évaluation plus approfondie du PF-07258669.

2. STATUT LÉGAL DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Le PF-07258669 est un nouveau médicament expérimental. Un nouveau médicament expérimental est un produit qui n'est actuellement pas autorisé à la vente en Belgique.

Le midazolam est un médicament qui appartient au groupe des benzodiazépines. Il est utilisé dans plusieurs indications : en tant que sédatif lors d'interventions chirurgicales (anesthésie), pour traiter les crises de convulsion, l'anxiété et les troubles du sommeil. La formulation orale utilisée dans cette étude est autorisée en Europe comme sédatif dans un but diagnostique, thérapeutique ou avant une intervention chirurgicale, ainsi que pour traiter sur le court terme les troubles du sommeil.

3. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

3.1. PF-07258669

Le PF-07258669 est un médicament à l'étude administré par voie orale qui a montré qu'il augmentait la prise alimentaire et provoquait une prise de poids chez l'animal. Au mois de mars 2022, une étude clinique portant sur le PF-07258669 a pris fin. Elle a été menée sur 29 participants adultes en bonne santé, dont 20 hommes et 9 femmes dans l'impossibilité de procréer. Ces participants ont reçu des doses uniques de PF-07258669 allant de 0,1 mg à 300 mg, ou un placebo (sans principe actif) correspondant. Les données relatives à ces participants ont montré que les doses uniques de PF-07258669 étaient bien tolérées avec un profil de sécurité d'emploi acceptable. Tous les événements indésirables rapportés ont été d'intensité « légère », et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Les événements indésirables qui ont été considérés comme potentiellement liés au PF-07258669 sont une baisse de la tension artérielle en se levant, sans symptômes associés, chez un participant et des taux élevés de triglycérides dans le sang, sans symptômes associés, chez deux participants.

Une deuxième étude est en cours, dans laquelle des doses répétées de placebo (sans principe actif) ou de PF-07258669 sont administrées à des participants en bonne santé pendant 14 jours. Un événement indésirable grave nécessitant une hospitalisation a été signalé pendant la période de suivi d'un participant (sur 10) de la première cohorte de cette étude, qui a reçu le médicament à l'étude en aveugle (PF-07258669 ou placebo 3 mg toutes les 8 heures, pour une dose quotidienne totale de 9 mg par jour, entre le Jour 1 et le Jour 14 de l'étude). Ce participant a d'abord signalé une polydipsie (boire de manière excessive en raison d'une soif excessive et inappropriée) ainsi qu'une miction excessive et une augmentation de l'appétit (lorsqu'il ne pouvait pas boire) le Jour 48 (34 jours après la dernière dose du médicament à l'étude), après quoi il a identifié la date d'apparition de ces symptômes comme étant le Jour 30 (16 jours après la dernière dose du médicament à l'étude). Il a nécessité une hospitalisation pour l'évaluation et la prise en charge d'une soif excessive et inappropriée le Jour 53 (39 jours après la dernière dose du médicament à l'étude). Ces symptômes n'ont pas été observés/signalés pendant l'administration du médicament à l'étude ou au cours de la période de suivi initiale après sa sortie de l'Unité de Recherche Clinique. Ce participant avait souffert de polydipsie dans l'enfance, ce qui n'a pas été rapporté comme antécédents médicaux lors de la période de sélection. Dans l'intervalle entre la dernière dose du médicament à l'étude et l'hospitalisation pour polydipsie, le participant a été testé positif pour l'infection COVID-19 au Jour 33. Des analyses de sang pendant son séjour à l'hôpital ont également montré que le participant avait été infecté par le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les semaines précédant son hospitalisation et la maladie s'est avérée active pendant son séjour à l'hôpital. Le participant a développé les symptômes supplémentaires suivants, avant ou pendant son hospitalisation : céphalées (l'IRM et la TDM du cerveau étaient normales), troubles visuels, troubles de

l'équilibre, difficultés à marcher, transpiration, étourdissements, diminution de l'appétit, nausées, faibles taux de sodium transitoires dans le sang ayant nécessité un séjour d'un jour en unité de soins intensifs, douleur dorsale, et un éventuel bref épisode de perte de connaissance suivi de signalements uniques d'hypotension artérielle, température corporelle basse, vomissements et diarrhée. Au mois de mars 2022, aucun diagnostic final n'était disponible et plusieurs symptômes (dont la soif, les céphalées, les troubles visuels et les troubles de l'équilibre), bien que s'étant améliorés, n'avaient pas encore disparu. La cause de cet événement indésirable grave est incertaine et bien qu'un rôle potentiel du médicament à l'étude soit considéré comme peu probable (dans le contexte d'antécédents médicaux de polydipsie, en raison de la période prolongée entre la dernière dose du médicament à l'étude en aveugle et l'apparition des symptômes ainsi que des problèmes médicaux intermédiaires tels que l'infection COVID-19 et l'infection par l'EBV), il ne peut pas être exclu. Les participants à cette étude seront étroitement surveillés pour détecter tout signe de soif excessive ou inappropriée tout au long de l'étude.

En dehors de ce participant, les événements indésirables potentiellement liés au traitement signalés pour les autres participants de cette première cohorte recevant le médicament à l'étude en aveugle ont été principalement rapportés comme « légers », à l'exception des zones d'érythème (rougeur de la peau) et d'ecchymoses (bleus) chez un participant, qui ont été classées comme étant « modérées » et se sont résolues spontanément après l'arrêt du médicament à l'étude le cinquième jour de l'administration.

Sinon, il n'existe aucun autre médicament (ni sur le marché ni dans des essais cliniques) qui agit de manière similaire au PF-07258669. De ce fait, ce résumé est également basé sur les informations recueillies au cours d'études menées sur des animaux. Le médicament à l'étude (PF-07258669) a été administré à des rats et à des chiens pendant une durée maximale d'un mois. Bien que les études menées sur les animaux ne permettent pas toujours de prédire les effets secondaires que peuvent présenter les humains, les données qui ont été recueillies sur le PF-07258669 à ce jour sont résumées ici. Dans les études menées chez le rat et le chien, des baisses de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées, et bien que ces changements aient été observés aux doses qui pourraient être utilisées dans cette étude, les baisses de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle étaient relativement légères. La dose de départ a été choisie pour être significativement inférieure à la dose provoquant ces effets chez les animaux. Votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle seront surveillées de près tout au long de l'étude.

Quant à la dose la plus élevée administrée lors de l'étude menée sur une semaine chez le chien, des convulsions ont été observées chez un animal. Cela s'est produit à des niveaux de médicament dans le sang qui étaient 254 fois plus élevés que les niveaux estimés nécessaires chez l'humain. Les participants à cette étude seront suivis de près au moyen d'examen physiques en série visant à identifier tout changement neurologique.

Une étude chez le rat a mis en évidence des lésions rénales minimales à légères. La dose la plus faible à laquelle cela a été observé était 117 fois plus élevée que les niveaux estimés nécessaires chez l'humain. Dans les études menées chez le chien, quelle que soit la dose utilisée, aucun changement au niveau des reins n'a été mis en évidence. Votre fonction rénale sera étroitement surveillée tout au long de cette étude au moyen d'analyses de sang et d'urine. Aucun résultat préoccupant n'a été constaté chez les autres rats à ce niveau de dose élevé ou à un autre niveau de dose testé. Dans les études menées sur les animaux, les rats ont mangé beaucoup plus de nourriture, et beaucoup d'entre eux avaient des organes internes plus gros, probablement en raison de cela. Il y avait des changements dans les analyses de laboratoire de chimie sanguine, dont les lipides sanguins, y compris les triglycérides ; toutefois, ces changements étaient légers et non considérés comme graves. Ces effets pourraient également avoir été influencés par une augmentation de la prise alimentaire.

Au cours de cette étude, vous recevrez, de manière répétée, des doses de placebo (sans principe actif) ou de PF-07258669 ; cette étude comprend, pour la première fois, une administration du PF-07258669 en doses répétées à des humains. Bien que cela reste à déterminer en fonction des résultats obtenus au cours de l'étude, la dose quotidienne totale la plus élevée de PF-07258669 que vous recevrez sera d'environ 600 mg et ne dépassera pas 2 000 mg. Tous les effets indésirables marquants observés dans les études menées sur les animaux, à l'exception des effets sur la fréquence cardiaque et sur la tension artérielle, ont été observés à des doses élevées, supérieures aux doses que vous recevrez.

Pour le moment, il n'existe aucune donnée sur le PF-07258669 concernant la fertilité, la grossesse ou le lait maternel. Le médicament à l'étude ne doit donc pas être administré aux femmes aptes à avoir des enfants, aux femmes enceintes ou aux femmes qui allaitent un nourrisson. Des précautions adéquates doivent être prises pour éviter une grossesse chez les partenaires de participants à l'étude de sexe masculin.

3.2. EFFETS SECONDAIRES DU MIDAZOLAM

Les effets secondaires suivants ont été rapportés suite à l'administration de midazolam, mais les données disponibles ne permettent pas d'estimer leur fréquence :

- Troubles cutanés (éruptions cutanées, prurit (démangeaisons sévères), urticaire) et réactions allergiques généralisées (réactions d'hypersensibilité)
- Troubles neurologiques et psychiatriques : somnolence, altération du niveau de conscience, confusion mentale, euphorie, hallucination, fatigue, maux de tête, vertiges, ataxie (manque de coordination des mouvements musculaires volontaires), sédation postopératoire, amnésie antérograde (état affectant une personne incapable de se créer de nouveaux souvenirs à la suite d'un évènement ayant provoqué une perte de mémoire), réactions paradoxales (effets du traitement à l'opposé de ceux auxquels on se serait attendu ; agitation, mouvements involontaires, hyperactivité, hostilité, accès de colère, agressivité) ; dépendance physique suite à une utilisation prolongée, syndrome de sevrage lorsque le médicament est arrêté brutalement.
- Troubles gastrointestinaux : nausées, vomissements, hoquets, constipation, bouche sèche.
- Effets indésirables sévères cardiorespiratoires : dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque, hypotension, rythme cardiaque modifié, vasodilatation, dyspnée, spasme laryngé.

D'autres risques et inconvénients inconnus à ce jour peuvent 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. Ces effets peuvent être légers ou graves. Dans certains cas, ces effets peuvent être durables voire permanents, et pourraient même engager votre pronostic vital. Si des faits ou des effets secondaires importants devaient être mis en évidence au cours de cette étude, vous en seriez averti. Dans ce cas, on vous demandera de signer soit un complément au formulaire de consentement, soit un nouveau document d'information et de consentement.

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

Déroulement de l'étude

PARTIE A

Il est prévu que l'étude couvre une période d'environ 11 semaines

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

- Un examen de sélection
- Une période de traitement de maximum 20 jours et 19 nuits à la PCRU.
 - Dans certaines cohortes, les deux premiers participants pourraient recevoir le médicament à l'étude sur un laps de temps de 48 heures, avant les autres participants. Si la dose est jugée sûre, les autres participants de la cohorte recevront alors également le médicament à l'étude. Les participants de ces cohortes pourraient être admis ensemble, en même temps ou en groupes séparés.
- La visite de contrôle aura lieu environ 7 à 10 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.
- L'appel téléphonique de contrôle aura lieu 28 à 35 jours environ après la dernière administration du médicament à l'étude.

PARTIE B

Il est prévu que l'étude couvre une période d'environ 11 semaines

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

- Un examen de sélection
- 2 périodes de traitement consécutives de 14 jours et 13 nuits à la PCRU.
 - Les deux premiers participants pourraient recevoir le médicament à l'étude sur un laps de temps de 48 heures, avant les autres participants. Si la dose est jugée sûre, les autres participants recevront alors également le médicament à l'étude. Les participants pourraient être admis ensemble, en même temps ou en groupes séparés.
- La visite de contrôle aura lieu environ 7 à 10 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.
- L'appel téléphonique de contrôle aura lieu 28 à 35 jours environ après la dernière administration du médicament à l'étude.

1. EXAMEN DE SÉLECTION

Avant d'être autorisé(e) à participer à l'étude vous passerez un examen médical comprenant notamment un ECG, une mesure de la tension artérielle et du rythme cardiaque en position couchée et en position debout. Des échantillons de sang et d'urines (**pour lesquels vous devez être à jeun depuis au moins 12 heures**) seront prélevés pour analyses de laboratoire et détection de drogues. Vous pourrez néanmoins boire de l'eau.

Pour la Partie A : il vous sera également demandé de répondre à un questionnaire qui évalue votre risque de suicide.

Un test hormonal sera réalisé chez les femmes ménopausées.

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

Pour des raisons d'hygiène, nous vous demandons de prendre une douche avant cette visite. Pour faciliter l'adhérence des électrodes d'ECG à la peau, nous vous demandons de ne pas vous enduire de crème hydratante.

2. PÉRIODE D'ÉTUDE

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

PARTIE A

- Examen physique : lors de l'admission.
- Examen neurologique : 3 examens.
- Dépistage de drogues dans les urines : lors de l'admission.
- ECG unique à 12 électrodes : 1 mesure à la sortie de l'Unité.
- ECG à 12 électrodes en triple exemplaire : 26 mesures.
- Rythme respiratoire et température par voie buccale : 16 mesures.
- Tension artérielle orthostatique : 17 mesures.
- Mesure de la tension artérielle en position allongée en triple exemplaire, rythme cardiaque : 14 mesures.
- Administration du médicament à l'étude (voir la section « Traitements administrés durant l'étude », page 10).
- 27 prises de sang pour collecter les échantillons suivants (il est possible que plusieurs échantillons soient collectés au cours d'une même prise de sang)

- Échantillons de sang pour les analyses de laboratoire de sécurité : 7 échantillons (pour lesquels vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures).
- Échantillons de sang pour le profilage des métabolites : 7 échantillons.
- Échantillons de sang pour déterminer la quantité de PF-07258669 : 26 échantillons.
- Échantillons de sang pour l'évaluation des biomarqueurs : 10 échantillons.
- Échantillons d'urines pour les analyses de laboratoire de sécurité : 7 échantillons (pour lesquels vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures).
- Collecte continue d'urine à partir de l'administration au Jour 14 et pendant 12 heures après administration pour déterminer la quantité de PF-07258669 : 1 échantillon.
- Évaluation continue de l'absorption de liquides sur 24 heures au Jour -1, au Jour 7 et au Jour 14 : 3 évaluations.
- Collecte continue d'urine sur 24 heures aux Jour -1, au Jour 7 et au Jour 14 pour mesurer la quantité totale d'urine produite en 24 heures (Jour -1, Jour 7 et Jour 14) et pour évaluer les biomarqueurs (Jour -1, et Jour 14) : 3 échantillons.
- Télémétrie cardiaque continue : 1 évaluation de référence (2 heures) + 3 mesures (8 heures).
- Évaluation graduée, indolore et digitale de la composition de l'organisme grâce à l'impédance bioélectrique : 5 mesures.
- Questionnaire sur le risque de suicide : 3 mesures.
- Questionnaire relatif à la prise de nourriture : 29 évaluations liées à l'alimentation, 18 évaluations après les repas et 1 enquête de sortie.
- Questionnaire sur la soif et la faim : 3 évaluations
- Échantillons de sang conservés pour la recherche : 3 échantillons.

PARTIE B

- Examen physique : lors de l'admission.
- Dépistage de drogues dans les urines : lors de l'admission.
- ECG à 12 électrodes en triple exemplaire : 10 mesures.
- ECG unique à 12 électrodes : 1 mesure à la sortie de l'Unité.
- Rythme respiratoire et température par voie buccale : 9 mesures.
- Mesure en triple exemplaire de la tension artérielle en position allongée, rythme cardiaque : 10 mesures.
- Tension artérielle orthostatique : 11 mesures.
- Oxymétrie de pouls continue (une méthode non-invasive de surveillance du taux d'oxygène dans votre sang) : 3 mesures (6 heures)
- Administration du médicament à l'étude (voir la section « Traitements administrés durant l'étude », page 10).
- 39 prises de sang pour collecter les échantillons suivants (il est possible que plusieurs échantillons soient collectés au cours d'une même prise de sang)
 - Échantillons de sang pour les analyses de laboratoire : 7 échantillons (pour lesquels vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures).
 - Échantillons de sang pour déterminer la quantité de midazolam : 36 échantillons.
 - Échantillons de sang pour l'évaluation des biomarqueurs : 4 échantillons.
- Échantillons d'urines pour les analyses de laboratoire de sécurité : 7 échantillons (pour lesquels vous devez être à jeun pendant au moins 12 heures).
- Évaluation graduée, indolore et digitale de la composition de l'organisme grâce à l'impédance bioélectrique : 4 mesures.
- Évaluation continue de l'absorption de liquides sur 24 heures au Jour -1 et au Jour 7: 2 évaluations.
- Collecte continue d'urine sur 24 heures au Jour -1 et au Jour 7 pour mesurer la quantité totale d'urine produite en 24 heures et pour évaluer les biomarqueurs : 2 échantillons.
- Questionnaire sur la soif et la faim : 2 évaluations
- Échantillons de sang conservés pour la recherche : 3 échantillons.

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

Environ 7 à 10 jours après la dernière administration du médicament à l'étude, vous reviendrez à la PCRU pour une visite de contrôle (examen médical, ECG unique à 12 électrodes, mesure de la tension artérielle et du rythme cardiaque en position couchée et en position debout, analyse d'impédance bioélectrique, C-SSRS (pour la partie A uniquement), questionnaire sur la soif et la faim, échantillons de sang et d'urines – **pour lesquels vous devez être à jeun depuis au moins 12 heures** – pour analyses de laboratoire).

Chaque participant recevra un appel téléphonique de contrôle, 28-35 jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude. Pendant cet appel, le participant fera le point sur son état de santé général et répondra une fois de plus au questionnaire sur la soif et la faim.

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

Ce qu'il reste de vos échantillons de laboratoire (et des échantillons utilisés pour déterminer les concentrations de médicaments à l'étude et de biomarqueurs) peut être conservé jusqu'à 1 an après la fin de l'étude. Ces échantillons 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 au médicament à l'étude.

3. TRAITEMENTS ADMINISTRÉS DURANT L'ÉTUDE

Les traitements prévus sont :

PARTIE A

Le PF-07258669 ou le placebo sera administré sous forme de comprimé(s).

Du Jour 1 au matin du Jour 14 inclus, vous recevrez le médicament à l'étude soit trois fois par jour (toutes les 8 heures), soit deux fois par jour (toutes les 12 heures). La dose initiale de PF-07258669 proposée pour la Cohorte 1 de la Partie A de cette étude est de 3 mg trois fois par jour (dose quotidienne totale de 9 mg).

Les différentes doses de PF-07258669 que l'on prévoit d'évaluer dans la Partie A de cette étude sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Actuellement, une administration trois fois par jour (toutes les 8 heures) est prévue pour toutes les cohortes.

Cohorte	Dose quotidienne totale prévue (mg)	Dose prévue (mg toutes les 8 heures)
1	9	3
2	30	10
3	90	30
4	300	100
5	600	200
japonaise (facultative)	à déterminer ¹	à déterminer ¹
adultes plus âgés (facultative)	à déterminer ¹	à déterminer ¹

¹Les doses administrées aux participants japonais (s'ils sont admis dans l'étude) et/ou aux participants adultes plus âgés (s'ils sont admis dans l'étude) seront inférieures ou égales à la dose la plus sûre et bien tolérée évaluée dans les cohortes précédentes de la Partie A.

Le schéma posologique suivant ne sera administré que si le schéma posologique précédent était sûr et bien toléré, et si la quantité de PF-07258669 dans le sang était acceptable. Les doses prévues ainsi que les fréquences d'administration pourront être modifiées en fonction des résultats des cohortes précédentes.

Si la dose change en fonction des résultats obtenus dans les cohortes précédentes, la dose quotidienne maximale ne dépassera pas 2 000 mg.

Pour la partie A, ni vous ni le personnel du centre de l'étude ne saurez si vous recevez le PF-07258669 ou le placebo pendant la période en cours ; le personnel pourra toutefois le déterminer si nécessaire.

Pour la partie A, le PF-07258669 sera administré selon une répartition aléatoire déterminée par ordinateur, une technique également appelée randomisation.

Le Jour 1 et le Jour 14, l'administration aura lieu après une nuit de jeûne de 12 heures. Vous pouvez boire de l'eau jusqu'à 1 heure avant la dose du matin du médicament à l'étude, et vous pouvez boire de l'eau sans restriction à partir de 1 heure après la dose du matin. Les aliments peuvent être consommés à partir de 4 heures après l'administration du matin du médicament à l'étude le Jour 1 et le Jour 14.

Pour cette étude il y aura deux régimes alimentaires possibles :

- Soit, vous recevrez des repas standardisés et serez encouragé(e) à consommer une quantité de nourriture bien définie, **ou** ;
- Il n'y aura pas de restriction quant à la quantité de nourriture consommée. Si vous le souhaitez, on vous proposera de vous resservir pendant les repas, et vous aurez accès à des en-cas entre les repas ainsi qu'après le repas du soir. Cependant, vous ne serez pas obligé(e) de manger tout ce qui vous est offert pendant les repas ou sous forme d'en-cas.

Le personnel de la PCRU vous informera du régime à suivre.

Pour les autres jours ainsi que pour les doses de l'après-midi et/ou du soir, outre les restrictions expliquées ci-dessus et résultant du régime qui vous sera assigné, il n'y aura pas de restrictions concernant l'eau ou la nourriture, sauf les jours où des prélèvements sanguins sont prévus pour des analyses de laboratoire de sécurité.

PARTIE B

Le PF-07258669 ou le placebo sera administré sous forme de comprimé(s).

Le midazolam sera administré sous forme de solution orale.

L'administration aura lieu les jours suivants :

Période 1 :

- Vous recevrez une dose unique de 1 mg de midazolam au Jour 1, après une nuit de jeûne d'au moins 12 heures. Vous pourrez boire de l'eau jusqu'à 1 heure avant l'administration du midazolam et vous pourrez boire de l'eau sans restriction à partir de 1 heure après l'administration. Les aliments peuvent être consommés à partir de 4 heures après l'administration du midazolam.

Période 2 :

- Vous recevrez le PF-07258669 du Jour 1 au Jour 10. La dose et la fréquence seront fonction des résultats de la Partie A, mais ne dépasseront pas une dose quotidienne totale de 2 000 mg.
- Le Jour 2 et le Jour 10, après une nuit de jeûne de 12 heures et 5 minutes après avoir pris le PF-07258669, vous recevrez une dose unique de 1 mg de midazolam. Vous pourrez boire de l'eau jusqu'à 1 heure avant l'administration du midazolam et vous pourrez boire de l'eau sans restriction à partir de 1 heure après l'administration. Les aliments peuvent être consommés à partir de 4 heures après l'administration du midazolam.

Pour cette étude il y aura deux régimes alimentaires possibles :

- Soit, vous recevrez des repas standardisés et serez encouragé(e) à consommer une quantité de nourriture bien définie, **ou** ;
- Il n'y aura pas de restriction quant à la quantité de nourriture consommée. Si vous le souhaitez, on vous proposera de vous resservir pendant les repas, et vous aurez accès à des en-cas entre les repas ainsi qu'après le repas du soir. Cependant, vous ne serez pas obligé(e) de manger tout ce qui vous est offert pendant les repas ou sous forme d'en-cas.

Le personnel de la PCRU vous informera du régime à suivre.

Outre les restrictions expliquées ci-dessus et résultant du régime qui vous sera assigné, il n'y aura pas de restrictions concernant la nourriture ou les boissons, sauf les jours où des prélèvements sanguins sont prévus pour des analyses de laboratoire de sécurité.

En fonction des résultats de la Partie A, la dose de midazolam peut être diminuée ou augmentée jusqu'à 8 mg.

Contraception, grossesse et allaitement

1. POUR LES FEMMES UNIQUEMENT :

Femmes dans l'impossibilité de procréer :

Vous pouvez prendre part à cette étude si :

- Vous êtes âgée de 18 à 60 ans ou de 65 à 90 ans (cette dernière tranche d'âge ne compte que pour la cohorte facultative de participants adultes plus âgés)
- 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, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie).
- OU vous souffrez de défaillance 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 cette étude.

2. POUR LES HOMMES UNIQUEMENT :

Lors de chaque visite dans la PCRU, nous vérifierons que vous utilisez un moyen de contraception adéquat.

Si l'abstinence de rapports hétérosexuels avec une femme en âge de procréer est votre mode de vie préféré et habituel (abstinence de façon continue et à long terme) et que vous acceptez de rester abstinent, vous ne devez pas utiliser d'autres moyens de contraception.

Si vous avez une partenaire en âge de procréer, et que vous n'êtes pas abstinents, vous pouvez prendre part à cette étude à condition d'utiliser des préservatifs pendant votre participation et pendant 28 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.

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

- Dispositif intra-utérin non hormonal (DIU ou stérilet non hormonal) ou système intra-utérin à libération d'hormones (SIU ou stérilet hormonal)
- Contraception hormonale

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

La prise du médicament à l'étude peut représenter un risque inconnu pour l'embryon, le 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 90 jours après la dernière administration du médicament à l'étude. Vous vous engagez à informer votre partenaire de votre participation à cette étude et des risques potentiels pour l'embryon ou le fœtus.

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

3. SUIVI D'UNE GROSSESSE

Toute grossesse de la partenaire du participant au cours de l'étude, ou dans les 90 jours au minimum après la dernière prise du médicament à l'étude, doit immédiatement être signalée au médecin de l'étude ou son représentant. Le médecin de l'étude vous demandera si votre partenaire ou le médecin en charge de la grossesse acceptent de lui fournir un suivi de l'évolution de la grossesse et de son issue. Si 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

1. PRISES DE SANG

Une prise 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.

2. ECG

Les risques liés à un ECG peuvent comprendre une irritation de la peau et une éruption cutanée liées au gel utilisé, à la pose ou au retrait des électrodes, ou au rasage. Si quoi que ce soit d'anormal est observé à l'ECG, il pourrait être nécessaire d'effectuer une surveillance continue par ECG pendant un certain temps pour votre propre sécurité. Cela signifie que vous ne serez pas en mesure de vous déplacer facilement.

3. JEÛNE

Jeûner peut entraîner des symptômes tels que des étourdissements, des maux de tête, des maux d'estomac, un évanouissement et/ou éventuellement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

4. ANALYSE DE L'ADN ET/OU DE L'ARN

Les gènes sont des morceaux d'ADN qui, par l'intermédiaire d'un matériau appelé ARN, fournissent les instructions nécessaires à la fabrication des protéines permettant à notre organisme de fonctionner. Ces instructions sont stockées sous forme de code. C'est le code que vous héritez de vos parents et que vous transmettez à vos enfants. L'ADN, l'ARN et les protéines peuvent être étudiés dans le cadre de la recherche génétique. Cette étude peut comprendre l'étude de votre biologie et tenter de déterminer si l'une des caractéristiques biologiques (y compris vos gènes) est liée aux effets ou à l'action du médicament à l'étude ou à une maladie. Nous pourrions analyser l'ensemble de votre information génétique (ce qui s'appelle le séquençage complet du génome). Séquencer un gène, c'est comme lire un livre une lettre à la fois. C'est une façon très complète de comprendre les gènes. Cette analyse génétique n'est réalisée qu'aux seules fins de recherche et ne constitue pas un examen médical. Il se peut dès lors que nous n'ayons pas connaissance de l'importance des résultats d'un point de vue médical, ou qu'ils ne soient pas liés à l'une ou l'autre affection médicale.

Les résultats des analyses de vos échantillons ne seront communiqués ni à vous, ni au médecin de l'étude.

Si vous refusez que vos échantillons fassent l'objet d'analyses génétiques, vous ne devez pas accepter de participer à l'étude décrite dans ce document.

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 de l'étude parce que les contraintes ou l'inconfort du traitement sont trop importants (trop d'effets secondaires désagréables par exemple).

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

Si vous refusez le suivi 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 avant 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 décident d'interrompre ou d'arrêter 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 exclusivement utilisés dans le contexte défini dans cette rubrique.

1. ÉCHANTILLON CONSERVE POUR LA RECHERCHE

Deux échantillons de sang de 10 mL et un autre de 2 mL seront prélevés le Jour 1 (de la Période 1). Ce prélèvement sera utilisé pour étudier les substances biologiques présentes dans votre/vos échantillon(s), dont vos gènes. Cela nous permettra d'en apprendre davantage sur le médicament à l'étude.

Ces échantillons sont appelés « Échantillons conservés pour la recherche »

L'échantillon sera conservé par Pfizer pour une période de 50 ans maximum. 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.

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 où 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 +32 (0)2/556 70 02.

II. Informations complémentaires

Restrictions

Phototoxicité

Il vous sera conseillé d'éviter l'exposition directe à la lumière du soleil (la peau et les yeux) ou toute exposition à des rayons ultraviolets de forte intensité, à partir du premier jour de l'administration du médicament à l'étude jusqu'au jour de la visite de contrôle.

Il vous sera demandé de signaler toute réaction. Vous aurez pour consigne d'appliquer une crème/un écran solaire à indice de protection élevé (50+) de manière correcte et de porter des lunettes de soleil, jusqu'à sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

Médicaments :

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.

Uniquement pour la cohorte facultative de participants plus âgés : Les participants plus âgés qui souffrent de maladies chroniques nécessitant un traitement (p. ex. hypertension) devraient être stabilisés grâce à une dose stable de médicaments autorisés, telle que déterminée par le médecin de l'étude. Vous devriez continuer à prendre vos médicaments quotidiens autorisés sur ordonnance ou sans ordonnance plus ou moins à la même heure chaque jour dans les quatre semaines précédant la visite de sélection, tout au long de l'étude et jusqu'à l'appel téléphonique de contrôle. En cas de changement de dose ou de schéma posologique de votre médicament, vous devez contacter immédiatement le PCRU pour en informer le médecin de l'étude.

Si vous tombez malade et que vous avez besoin d'un traitement, veuillez contacter immédiatement la PCRU. On vous dira quel traitement vous pouvez suivre ou s'il est éventuellement préférable d'interrompre l'étude.

Considérations relatives à l'hygiène de vie :

Vous devez également éviter toute consommation de boissons alcoolisées, de stimulants (tels que café, thé, chocolat ou boissons contenant de la caféine ou théine), 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.

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.

Vous devez également éviter de consommer des produits contenant du tabac ou de la nicotine à partir de 24 heures avant le début et pendant toute la durée de chaque période de l'étude.

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

Exclusions

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous suivez activement un régime hypocalorique pour perdre du poids intentionnellement ;
- Vous avez des antécédents de troubles alimentaires (p. ex., anorexie nerveuse, boulimie nerveuse, trouble de l'hyperphagie boulimique, trouble de l'apport alimentaire évitant/restrictif) ;
- Vous avez des antécédents d'hypotension artérielle ou de fréquence cardiaque basse accompagnée de symptômes ;
- Vous avez un résultat positif au test PCR pour le dépistage de l'infection par le SARS-CoV-2 au moment de la sélection ou à l'admission.
- Cohorte japonaise uniquement : vous n'avez pas 4 grands-parents biologiques nés au Japon.
- Partie B uniquement : vous avez des antécédents de réactions ou de sensibilité au midazolam, ou vous pourriez être plus à risque si vous receviez du midazolam.
- Vous êtes en dehors des limites d'âge (18-60 ans) ou de poids (minimum 50 kg), ou vous êtes en dehors des limites de l'indice de masse corporelle (17,5 - 28,5 kg/ m²). Uniquement pour la cohorte facultative de participants adultes plus âgés : Vous êtes en dehors des limites d'âge (65-90 ans) ou de poids (minimum de 50 kg), ou vous êtes en dehors des limites de l'indice de masse corporelle (17,5-32,4 kg/m²).
- Vous prenez des médicaments régulièrement ou vous souffrez d'une maladie chronique. Uniquement pour la cohorte facultative de participants adultes plus âgés : Les participants atteints de maladies chroniques (p. ex. hypertension) maintenues sous contrôle grâce à un régime alimentaire ou des doses stables de médicaments autorisés, peuvent être inclus.
- Vous avez une maladie ou avez bénéficié d'un traitement qui peut modifier l'absorption de médicaments (comme par exemple une gastrectomie ou chirurgie bariatrique).
- Vous souffrez d'asthme ou d'une allergie à un médicament.
- Vous souffrez d'allergies saisonnières (rhume des foins) traitées et/ou symptomatiques.
- Vous fumez plus de 5 cigarettes par jour, ou consommez une quantité équivalente de tabac / de produits à base de nicotine.
- Vous avez participé à une autre étude clinique impliquant des médicaments en développement, il y a moins de 30 jours. Si l'on s'attend à ce que les médicaments expérimentaux restent présents dans l'organisme pendant plus de 30 jours, vous ne pourrez pas participer à cette étude tant que ces produits n'auront pas été éliminés de votre organisme. Cette période d'élimination est propre à chaque médicament et dépend de sa demi-vie, le temps nécessaire pour qu'une quantité de médicament se réduise à la moitié de sa valeur initiale. Une période d'élimination de 5 fois la demi-vie doit être respectée.
- Vous avez donné du sang ou des éléments constitutifs du sang (plaquettes) 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). Donner du plasma est autorisé.
- Vous avez consommé ou vous consommez des drogues.
- Vous pensez être infecté ou courir le risque d'être infecté par le virus du SIDA ou de l'hépatite B ou C.
- Vous avez des antécédents de consommation régulière d'alcool supérieure à 14 verres/semaine (1 verre = 90 mL de vin ou 240 mL de bière ou 30 mL d'alcool fort).

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

Particularités de l'étude

1. VOLUME SANGUIN

La quantité totale de sang prélevée au cours de l'étude sera d'environ 260 mL (Partie A) et 250 mL (Partie B).

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. ÉCHELLE D'ÉVALUATION CONCERNANT LA GRAVITÉ DE VOTRE RISQUE SUICIDAIRE POTENTIEL

Sur la base de l'échelle Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), votre risque de présenter un état suicidaire sera évalué avec l'équipe clinique avant votre inclusion dans l'étude et après la prise du médicament pendant l'étude. Les questions de l'échelle Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ont été élaborées de sorte à mesurer de manière cohérente le risque suicidaire (à savoir les idées noires telles que le désir de mourir, de s'endormir pour ne plus jamais se réveiller, la mise au point d'une méthode de suicide, la rédaction d'un testament ou d'une lettre de suicide) et l'intensité des pensées suicidaires, ainsi que les comportements suicidaires (tentatives de suicide, tentatives de suicide avortées ou interrompues, achats de médicaments ou d'armes à feu).

3. TÉLÉMÉTRIE :

La télémétrie consiste en un enregistrement indolore de l'activité de votre cœur. Pour ce faire, vous porterez sur vous un petit boîtier relié à 10 électrodes (semblables à des électrodes d'ECG) placées sur votre poitrine. L'appareil en lui-même est connecté par une liaison sans fil à un ordinateur central qui analyse l'activité de votre cœur et nous permet de contrôler celle-ci en temps réel. La télémétrie sera généralement réalisée pendant une période minimum de 8 heures. Deux heures seront également enregistrées dans les mêmes conditions au début de l'étude, et cela servira de point de comparaison pour les données enregistrées après l'administration du médicament à l'étude.

4. OXYMÉTRIE DE POULS CONTINUE :

Nous vous demanderons de porter une électrode au doigt. Cette électrode nous permettra de déterminer le taux d'oxygène qui circule dans votre sang. Cette analyse est totalement indolore.

5. ANALYSE D'IMPÉDANCE BIOÉLECTRIQUE

L'analyse d'impédance bioélectrique (BIA) est une méthode de mesure de la composition corporelle. Un faible courant électrique est envoyé dans votre corps. Lorsque le courant traverse votre organisme, le voltage est mesuré afin de calculer l'impédance (résistance électrique) de votre corps. En mesurant l'impédance, votre composition corporelle peut être établie (la teneur totale en eau dans votre organisme ainsi que la masse grasseuse, osseuse ou musculaire, ...)

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.

Amnésie antérograde : affection dans laquelle une personne est incapable de créer de nouveaux souvenirs après un événement entraînant une perte de mémoire.

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.

Ataxie : manque de coordination des mouvements musculaires volontaires.

Biobanque : Réserve d'échantillons biologiques.

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

Dyspnée : Difficulté à respirer ou respiration laborieuse.

Enzyme : Protéine produite par le corps qui permet l'activation ou l'accélération de réactions chimiques.

Hystérectomie : Ablation chirurgicale 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.

Méthode bioanalytique : Techniques utilisées pour mesurer la quantité de médicament à l'étude, de métabolites, de biomarqueurs ou de protéines.

Oophorectomie bilatérale : Ablation (intervention chirurgicale) des ovaires.

Oxymétrie de pouls continue : une méthode non-invasive de surveillance du taux d'oxygène dans votre sang.

Pharmacocinétique : Evaluation des modifications des concentrations du médicament dans le sang avant et après administration.

Plasma : Partie liquide du sang où baignent les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

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

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

Salpingectomie bilatérale : Intervention chirurgicale destinée à retirer les trompes utérines (trompes de Fallope).

Solution : un mélange homogène composé de deux substances ou plus.

Spasme laryngé : spasme des cordes vocales qui rend temporairement difficile de parler ou de respirer.

Triglycérides : un type de graisses (lipides) présentes dans votre sang. L'organisme convertit les calories dont il n'a pas besoin en triglycérides.

Vasodilatation : élargissement des vaisseaux sanguins, qui fait baisser la tension artérielle.

Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à chaque étude clinique***Vous devez informer le médecin responsable ou la personne qui le représente :***

- 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.
- 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 importante, 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, d'alcool ou de 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'Éthique indépendant, le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB, qui a donné un avis éthique favorable quant à sa réalisation. Les Comités d'Éthique sont chargés de la protection des participants 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'Éthique comme une incitation à participer à cette étude.

Si vous avez des questions, inquiétudes, ou plaintes concernant le rôle du Comité d'Éthique ou vos droits en tant que participant(e) à une étude clinique, vous pouvez vous adresser durant les heures de bureau au Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB, au numéro de téléphone suivant : 02/555 37 07.

Une description de cette étude clinique sera disponible sur le site <http://www.ClinicalTrials.gov>, conformément aux exigences de la législation. Ce site Internet ne contiendra pas d'informations susceptibles de vous identifier. Il ne reprendra qu'un résumé des résultats généraux de l'étude. Vous pourrez consulter ce site Internet à tout moment. Plusieurs 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 ou la personne qui le représente.

Droits du participant

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 refuser d'y participer ou de vous retirer, à tout moment, sans aucune justification et sans perdre vos droits légaux, même si vous aviez auparavant accepté d'y participer.

Si vous décidez de vous retirer de l'étude, nous vous demanderons de prévenir le médecin investigateur et de vous soumettre à certains examens de contrôle, afin de nous assurer que vous êtes en bonne santé.

Le médecin responsable de l'étude peut aussi décider de vous retirer de l'étude s'il/si elle juge qu'il serait dommageable pour vous de la poursuivre.

L'étude pourrait également être interrompue, en raison de nouvelles données concernant le produit ou si le Comité d'Éthique prononce un nouvel avis sur l'étude.

Vous serez informé(e) de tout nouvel élément susceptible d'influencer votre décision de participer ou non à l'étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, vous devez signer le formulaire de consentement éclairé. Le médecin investigateur, ou son représentant, signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il/elle vous a fourni toutes les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez un exemplaire papier de ce document.

Compensation et assurance

Votre dédommagement pour les inconvénients causés par votre participation à l'étude sera disponible dans les trois semaines après le dernier contact (voir point 12 de la « Lettre d'accord et de consentement du participant »).

Toute étude clinique comporte des risques, aussi limités soient-ils. Si vous subissez un préjudice lié à votre participation à cette étude, vous (ou en cas de décès, vos ayants droits) recevrez une compensation financière pour ce préjudice, versée par le promoteur de l'étude, conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (loi du 7 mai 2004). Vous ne devez pas prouver la faute commise. Le promoteur a contracté une police d'assurance à cet effet.

Il vous est donc demandé d'aviser l'investigateur de tout nouveau problème de santé, avant de consulter un autre médecin, de prendre d'autres médicaments ou de recevoir un autre traitement médical. Si, pour quelque raison que ce soit, vous consultez un autre médecin pendant cette étude clinique, vous devez l'informer que vous participez à une étude clinique et lui présenter votre carte de participant(e) à une étude clinique. Cela pourrait être important pour établir un diagnostic et résoudre vos problèmes.

Si l'investigateur pense qu'un lien avec l'étude est possible (l'assurance ne couvre pas la progression naturelle de votre maladie ou les effets secondaires connus de votre traitement normal), il/elle en informera le promoteur de l'étude, qui fera une déclaration à sa compagnie d'assurances. Celle-ci désignera un expert, si nécessaire, pour évaluer s'il existe un lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

En cas de désaccord avec l'investigateur ou avec l'expert désigné par la compagnie d'assurances et lorsque vous l'estimez nécessaire, vous, ou en cas de décès, vos ayants droits pouvez poursuivre l'assureur directement en Belgique (Assureur : Chubb European Group SE, numéro de police : BECANA07085, Tél. : +32 (2) 516 97 11).

La législation prévoit que l'assureur peut être convoqué devant le juge de l'endroit où le fait générateur du préjudice est survenu, devant le juge de votre domicile ou devant le juge du siège social de l'assureur.

Des dispositions ont été prises pour assurer la responsabilité du promoteur en cas de préjudice lié à l'étude clinique.

Protection de vos données personnelles

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que le médecin de l'étude collecte des données vous concernant (les « données personnelles »), telles que votre nom et prénom, votre adresse postale, votre adresse e-mail, votre numéro de téléphone, vos date et lieu de naissance, votre sexe et votre âge, le nom de votre médecin traitant (si vous y consentez), vos données bancaires, ainsi que votre origine ethnique et des 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, 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'études 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 comme précisé à l'annexe « Complément relatif à la protection des données à caractère personnel » (p. 29).

Vous avez le droit de consulter, corriger ou faire supprimer vos données personnelles en écrivant à l'adresse suivante : Département du Recrutement des Participants, 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 voulez demander la suppression de vos données personnelles, veuillez adresser un courrier signé et daté à Département du Recrutement des Participants, Unité de Recherche Clinique Pfizer, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles. Vos données seront supprimées par Pfizer et ne seront plus conservées, ni traitées par nos soins (à l'exception de votre courrier de demande du retrait – voir le point G du « Complément relatif à la protection des données à caractère personnel »). Vous ne pourrez dès lors plus 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 de supprimer 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 (Bruxelles) participe au programme « Verified Clinical Trials LLC (« VCT ») ».

L'objectif d'une telle base de données est de nous assurer que les participants 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. Vous trouverez plus d'informations sur VCT séparément dans le formulaire de consentement relatif à la base de données VCT.

LETTRE D'ACCORD ET DE CONSENTEMENT DU PARTICIPANT

Investigateur principal

Dr. Lien Van Eyck

1. J'accepte librement de prendre part à cette étude.
2. J'ai reçu des explications complètes, données par le personnel 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 Feuille 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 pour étudier les substances biologiques dont mes gènes, afin d'en apprendre davantage sur le médicament à l'étude. L'échantillon sera conservé dans un site désigné par Pfizer pour une période de 50 ans maximum.
Les résultats de la recherche ne seront communiqués ni à moi 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 de l'étude, 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 de l'étude telles qu'elles sont mentionnées dans la section « II. Informations complémentaires » (Page 16). En cas de violation de ces engagements, confirmée par les analyses de laboratoire, je pourrais être exclu de l'étude.
9. Je comprends que les données me concernant seront collectées durant ma participation à l'étude et que l'Investigateur et le Promoteur de l'étude garantiront la confidentialité de ces données. Je consens à ce que mes données personnelles soient traitées comme il est spécifié dans le paragraphe « Protection de vos données personnelles » de la section « Complément d'informations [...] » (Page 22). Je consens également à ce que ces données soient transférées ou traitées dans des pays autres que la Belgique.
10. Bien que mon nom ne doive jamais 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.
11. 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

12. La société dirigeant l'étude confirme que :

- i) Je recevrai la somme de **4.087,00 €** (quatre mille quatre-vingt-sept euros) pour ma participation à toute la Partie A de cette étude.

Je recevrai la somme de **2.945,00 €** (deux mille neuf cent quarante-cinq euros) pour ma participation à toute la Partie B de cette étude.

Si je dois quitter l'étude pour des raisons médicales qui, selon le médecin investigateur, sont liées à ma participation à l'étude, la somme susmentionnée me sera malgré tout intégralement versée pour ma participation.

Si le médecin investigateur m'autorise à quitter l'Unité plus tôt car tous mes tests prévus dans l'étude sont réalisés avant la date de fin mentionnée dans le calendrier des activités de l'étude tel qu'il m'a été transmis lors de l'administration de la première dose, je recevrai pour ma participation le montant mentionné ci-dessus dans son intégralité.

Si je quitte l'étude pour des raisons médicales ou pour d'autres raisons étrangères à ma participation à l'étude, je recevrai une compensation proportionnelle à la durée de ma participation. Si j'entre dans l'étude alors que l'étude a déjà commencé, je recevrai une compensation proportionnelle à la durée de ma participation dans l'étude.

Si des changements sont apportés au calendrier d'activités initial tel que fourni lors de la première administration du médicament, le montant de l'indemnité sera revu proportionnellement à la durée figurant sur le nouveau calendrier.

Si ma participation à l'étude est interrompue pour non-respect des restrictions, je serai exclu(e) de l'étude et le montant de mon indemnité sera revu proportionnellement à la durée de ma participation.

De plus, **je serai indemnisé(e) pour mes frais de déplacement** (somme forfaitaire) sur la base de l'adresse où je suis officiellement domicilié(e) et du nombre de déplacements effectués.

- ii) Le promoteur a souscrit une assurance sans faute pour couvrir des blessures ou une détérioration significative de ma santé ou de mon bien-être lié à ma participation à l'étude.
13. J'ai été informé(e) 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 Participants.

Signatures :***Pour accord, le participant :***

Nom du participant en caractères d'imprimerie

Signature du participant

Date de signature[§]

[§]Tout participant / témoin impartial doit personnellement dater sa signature.

Personne ayant dirigé la discussion entourant le consentement éclairé :

Je confirme par la présente avoir fourni toutes les informations nécessaires relatives à l'étude sans avoir exercé de pression sur le participant pour l'inciter à participer. Je confirme en outre lui avoir remis une copie du feuillet d'information et de consentement signé par le participant et par moi-même, et être disposé(e) 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 conformément à la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Nom en imprimé de la personne qui obtient le consentement

Signature de la personne qui obtient le consentement †

Date de signature

†L'investigateur, ou une personne désignée par ce dernier, dûment qualifiée et formée sur la façon d'obtenir le consentement, doit signer et dater le document de consentement à la date même de l'entretien au cours duquel le participant signe le document de consentement.

Consentement du participant dans l'incapacité de lire :

Le participant à l'étude a indiqué être incapable de lire. Un ou plusieurs membres du personnel de l'étude lui ont lu le document de consentement, lui ont donné l'occasion de discuter de son contenu et de poser des questions.

Nom en caractères d'imprimerie du témoin impartial ‡

Signature du témoin impartial

Date de signature[§]

Sans Objet (Veuillez cocher si le recours à un témoin impartial n'est pas nécessaire. La signature d'un témoin impartial est nécessaire si le participant est dans l'incapacité de lire.)

[§] Tout participant / témoin impartial doit personnellement dater sa signature.

[‡] Témoin impartial : Une personne indépendante de tout lien avec l'étude, qui n'est pas susceptible d'être influencée abusivement par les personnes liées à l'étude, qui assiste au processus de consentement éclairé si le participant est incapable de lire, et qui lit le consentement éclairé ou toute autre information écrite produite à l'intention du participant. Voir le guide à l'intention de l'industrie en matière de Bonnes Pratiques Cliniques « Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice : Consolidated Guidance ».

COMPLÉMENT RELATIF A LA PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Table des matières

I. INFORMATION ESSENTIELLE À VOTRE DÉCISION DE PARTICIPER À L'ÉTUDE	3
Introduction.....	3
Objectifs et description du protocole de l'étude	4
Déroulement de l'étude	7
Contraception, grossesse et allaitement	12
Risques liés aux procédures d'évaluation propres à l'étude	13
Bénéfices.....	14
Retrait de l'étude	14
Echantillons de matériel biologique collectés au cours de l'étude	14
Contact	15
 II. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	 16
Restrictions.....	16
Exclusions	17
Complément d'informations sur les risques liés à la participation à l'étude	18
Particularités de l'étude	18
Glossaire	19
Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à chaque étude clinique .	21
Vous devez informer le médecin responsable ou la personne qui le représente :	21
Assistance ou avis	21
Droits du participant	21
Compensation et assurance	22
Protection de vos données personnelles	22
Contrôle de la non-participation à d'autres études cliniques	23
 SIGNATURES :	 26
Pour accord, le participant :	26
Personne ayant dirigé la discussion entourant le consentement éclairé :	26
Consentement du participant dans l'incapacité de lire :	26
 COMPLÉMENT RELATIF A LA PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL.....	 27

A. Quelles données à caractère personnel pouvons-nous recueillir à votre sujet durant cette étude ? 29

B. Qui utilisera mes données à caractère personnel, comment ces personnes les utiliseront-elles et où seront-elles conservées ?..... 29

C. Qu’advient-il de mes données à caractère personnel envoyées en dehors du centre de l’étude ? 30

D. Comment mes échantillons biologiques et mes images sont-ils traités ? 32

E. Mes données à caractère personnel peuvent-elles être utilisées pour une autre recherche ? 32

F. Comment mes données à caractère personnel seront-elles protégées lorsqu’elles seront transférées du centre d’étude au promoteur ? 33

G. Quels sont mes droits en matière de protection des données ? Qui puis-je contacter à propos de ces droits ou toute inquiétude ou plainte ? 33

H. Que se passe-t-il si je ne souhaite pas continuer l’étude ? 34

Ce **Complément relatif à la protection des données à caractère personnel** décrit la façon dont nous recueillons, utilisons, et partageons vos données à caractère personnel. Il décrit également vos droits en tant qu'individu dont les données à caractère personnel sont collectées et traitées. Vos données à caractère personnel seront traitées conformément au Règlement général sur la protection des données et à la loi belge du 30 juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

A. Quelles données à caractère personnel pouvons-nous recueillir à votre sujet durant cette étude ?

L'équipe de l'étude et les autres personnes qui vous assistent pour les soins liés à l'étude, recueilleront dans le cadre de l'étude, des informations à votre sujet (des données à caractère personnel). Certaines de ces informations sont sensibles. Ces données peuvent comprendre :

- **Des informations qui vous identifient directement**, telles que votre nom, votre adresse, votre numéro de téléphone, votre adresse e-mail, vos date et lieu de naissance, votre numéro de carte d'identité.
- **Vos informations bancaires.**
- **Si vous y consentez, l'identification de votre médecin traitant.**
- **Des données à caractère personnel sensibles**, telles que vos antécédents médicaux, les données issues de cette étude (notamment les résultats de l'étude suite aux examens et procédures), vos données démographiques (par exemple, âge et sexe) et autres données à caractère personnel sensibles nécessaires pour cette étude, telles qu'origine ethnique, informations génétiques, orientation sexuelle, VIH/SIDA, tuberculose, préférences alimentaires.
- **Des données issues d'examens et analyses d'échantillons biologiques** (tels que du sang ou de l'urine) **et des images** (telles que radiographies, CT-scans et photographies médicales). Elles peuvent également inclure des informations génétiques.
- **Des données recueillies à partir d'appareils électroniques**, si vous remplissez le processus de consentement à l'aide d'une tablette électronique ou si vous utilisez une application mobile ou un autre outil numérique durant l'étude. Ces informations peuvent inclure des données à propos de votre utilisation de la tablette de consentement électronique, d'une application ou d'un outil, comme par exemple, le temps qu'il vous faut pour remplir le processus de consentement, le nombre de fois que vous faites défiler les pages ou que vous cliquez sur les hyperliens, votre signature électronique. Les applications mobiles et autres outils numériques utilisés dans l'étude peuvent avoir leurs propres politiques de confidentialité. Ces politiques fournissent des informations supplémentaires à propos des activités liées au traitement des données effectuées par les outils numériques.

B. Qui utilisera mes données à caractère personnel, comment ces personnes les utiliseront-elles et où seront-elles conservées ?

Toutes les données à caractère personnel recueillies à votre sujet durant cette étude seront conservées par l'équipe de l'étude dans votre centre d'étude. L'équipe de l'étude doit préserver la confidentialité de vos données à caractère personnel.

Vos données à caractère personnel seront accessibles aux personnes suivantes :

- Le médecin de l'étude et les autres membres de l'équipe de l'étude ;
- Le promoteur et ses représentants (y compris ses sociétés affiliées) ;
- Les personnes, ou organisations, qui fournissent des services au promoteur ou collaborent avec ce dernier ;
- Toute organisation qui obtient la totalité ou une partie de l'activité du promoteur ou des droits sur un produit dans le cadre de l'étude ;
- Les autorités gouvernementales ou réglementaires (y compris celles d'autres pays) ; et
- Les comités de protection des personnes (CPP ou Institutional Review Board) ou les Comités d'Éthique indépendants (CEI) qui supervisent cette étude.

Les personnes et les groupes susmentionnés utiliseront vos données à caractère personnel pour mener cette étude, et pour se conformer aux exigences légales ou réglementaires, notamment pour :

- déterminer si vous êtes éligible pour cette étude ;
- vous fournir un remboursement pour votre temps, vos efforts et certains frais liés à votre participation ;
- vérifier que l'étude est menée correctement et que les données de l'étude sont exactes ;
- répondre aux questions du ou des CPP, CEI, ou des agences gouvernementales ou réglementaires ;
- évaluer votre utilisation des dispositifs électroniques dans l'étude, par exemple, pour déterminer combien de temps il vous faut pour remplir un module de consentement électronique utilisé pour l'étude et votre compréhension du processus de consentement électronique ;
- vous contacter durant et après l'étude (si nécessaire) ;
- suivre votre état de santé, y compris en utilisant des sources accessibles au public, si l'équipe de l'étude n'est pas en mesure de vous contacter à l'aide des informations archivées ;
- protéger vos intérêts vitaux et/ou les intérêts de votre partenaire enceinte (par exemple, une situation médicale critique, telles que la fourniture d'informations à un service d'urgence d'un hôpital dans lequel vous êtes traité(e)) ; et
- répondre aux demandes relatives à la protection de vos données à caractère personnel (le cas échéant).

L'équipe de l'étude conservera vos données à caractère personnel durant la période nécessaire pour remplir les objectifs décrits dans le ou les documents de consentement. Cette période pourrait s'étendre jusqu'à 25 ans après la fin de l'étude.

Si vous fournissez des données à caractère personnel d'une autre personne (par exemple une personne à contacter en cas d'urgence ou des détails sur des antécédents médicaux familiaux), vous devriez informer ces personnes que vous nous avez fourni ces informations. Nous utiliserons ces données à caractère personnel uniquement en conformité avec le présent consentement éclairé et la loi en vigueur.

C. Qu'advient-il de mes données à caractère personnel envoyées en dehors du centre de l'étude ?

Avant que l'équipe de l'étude ne transfère vos données à caractère personnel en dehors du centre de l'étude, ce dernier remplacera votre nom par un code unique et supprimera toutes les informations qui permettraient de vous identifier directement. Nous appelons cela des « **Informations codées** ». Le centre de l'étude gardera confidentiel le lien entre le code unique et vos données à caractère personnel, et le promoteur n'aura pas accès à ce lien. Les employés du promoteur et ses représentants sont tenus de protéger vos Informations codées et ne tenteront pas de vous ré-identifier.

Vos Informations codées seront utilisées par les personnes suivantes :

- Le promoteur et ses représentants (y compris ses sociétés affiliées) ;
- Les personnes et/ou organisations qui fournissent des services au promoteur ou qui collaborent avec ce dernier ;
- Toute organisation qui obtient la totalité ou une partie de l'activité du promoteur ou les droits sur un produit dans le cadre de l'étude ;
- D'autres chercheurs ;
- Le CPP ou le CEI qui a approuvé cette étude ;
- Les autorités gouvernementales ou réglementaires, si nécessaire ;

Les parties susmentionnées peuvent utiliser vos données à caractère personnel aux fins suivantes :

- **Assurer le déroulement de l'étude**, en ce compris :
 - Examiner votre réponse au PF-07258669 ;
 - Comprendre l'étude et les résultats de l'étude ; et
 - Évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du PF-07258669.
- **Se conformer aux tâches légales et réglementaires**, telles que :
 - Veiller à ce que l'étude soit menée conformément aux bonnes pratiques cliniques ;
 - Effectuer les divulgations requises aux CPP, CEI ou aux autorités gouvernementales ou réglementaires ;
 - Demander auprès des autorités gouvernementales ou réglementaires, l'autorisation de mise sur le marché du PF-07258669 (il est possible que ces autorités gouvernementales ou réglementaires divulguent vos Informations codées à d'autres chercheurs pour la conduite de futures recherches scientifiques) ; et
 - Partager les données de l'étude avec d'autres chercheurs non affiliés au promoteur ou à l'équipe de l'étude (y compris par le biais d'une publication sur Internet ou d'autres médias). Cependant, les informations qui permettraient de vous identifier directement ne seront pas mises à la disposition d'autres chercheurs.
- **Publier des résumés des résultats de l'étude** dans des revues médicales, sur Internet ou lors de réunions pédagogiques d'autres chercheurs. Vous ne pourrez pas être directement identifié(e) dans une publication ou un rapport d'étude. Cependant, certains représentants des revues pourront avoir besoin d'accéder à vos Informations codées pour vérifier les résultats de l'étude et veiller à ce que la recherche satisfasse aux normes de qualité de la revue scientifique. De plus, les revues scientifiques nécessitent que des informations génétiques et d'autres informations issues de l'étude qui ne permettent pas de vous identifier directement, soient mises à la disposition d'autres chercheurs, pour des projets de recherche plus approfondis.
- **L'amélioration de la qualité, de la conception et de la sécurité** de cette étude et d'autres études de recherche.

Le promoteur conservera vos Informations codées durant la période nécessaire pour remplir les objectifs décrits dans le ou les documents de consentement. Cette période pourrait s'étendre jusqu'à 25 ans après la fin de l'étude.

D. Comment mes échantillons biologiques et mes images sont-ils traités ?

Si des échantillons biologiques sont prélevés ou que des images de vous sont prises durant l'étude, ces échantillons et images seront traités de la même façon que vos Informations codées. Tous les échantillons seront traités comme la loi l'exige. Il pourrait parfois arriver que votre centre d'étude soit dans l'incapacité de retirer les informations qui peuvent vous identifier à partir de vos images, avant de les envoyer au promoteur et à ses représentants.

E. Mes données à caractère personnel peuvent-elles être utilisées pour une autre recherche ?

Vos Informations codées peuvent être utilisées pour faire avancer la recherche scientifique et la santé publique, dans d'autres projets qui se dérouleront dans le futur. Pour l'instant, nous ne connaissons pas les détails spécifiques de ces futurs projets de recherche.

Cette autre recherche peut être menée (1) en association avec les données issues **d'autres sources**, (2) à **des fins de recherche scientifique supplémentaire** en dehors des objectifs de cette étude, et (3) sujettes à **des protections spécifiques**.

- **Autres sources** : Les Informations codées peuvent être combinées à des données émanant d'autres sources obtenues en dehors des cadres de recherche typiques. Ces sources peuvent inclure : des dossiers de santé électroniques codés, des données ou bases de données relatives aux demandes de remboursement de soins de santé et aux paiements, des données recueillies par votre téléphone, tablette ou autres dispositifs et applications mobiles, réseaux sociaux, des données de pharmacie, biobanques ou programmes d'engagement des patients.
- **Recherche scientifique complémentaire** : Les Informations codées peuvent être utilisées pour comprendre comment fabriquer de nouveaux médicaments, dispositifs, produits diagnostiques, outils et/ou autres traitements qui traitent des maladies et ou améliorent la recherche future. Elles peuvent également être utilisées pour déterminer la valeur, l'efficacité en termes de coûts et la tarification, et pour optimiser l'accès aux médicaments.
- **Des mesures spécifiques** seront utilisées pour protéger vos Informations codées, telles que :
 - La limitation de l'accès aux Informations codées à des personnes spécifiques qui seront obligées de garder ces informations confidentielles et à qui il est interdit de tenter de ré-identifier vos Informations codées.
 - L'utilisation des mesures de sécurité pour éviter toute altération, toute perte et tout accès non autorisé aux données.
 - L'anonymisation des données en retirant et/ou remplaçant les renseignements des Informations codées et/ou détruisant le lien vers les Informations codées.
 - L'évaluation des systèmes de protection des données pour identifier et atténuer les risques liés à la confidentialité, le cas échéant, associés à chaque objectif de recherche scientifique supplémentaire.
 - Si la loi en vigueur l'exige, vérification que la recherche scientifique a obtenu l'approbation des CEI, CPP, ou d'autres groupes d'examen similaires.

F. Comment mes données à caractère personnel seront-elles protégées lorsqu'elles seront transférées du centre d'étude au promoteur ?

Vos données à caractère personnel seront traitées conformément aux lois relatives à la protection des données en vigueur. Le promoteur et l'unité de recherche clinique de Pfizer (PCRU), qui fait partie de Pfizer SA, sont les responsables de vos données à caractère personnel. La PCRU est le responsable du traitement de vos données à caractère personnel et le promoteur est le responsable du traitement de vos Informations codées.

Certaines des personnes utilisant vos données à caractère personnel, y compris vos Informations codées, peuvent être basées dans des pays en dehors de l'Union européenne (UE) ou de l'Espace Economique Européen (EEE), notamment aux États-Unis. Les lois relatives à la protection des données à caractère personnel peuvent être différentes dans ces pays. La Commission européenne a considéré que certains pays fournissent un niveau de protection des données équivalent à celui de l'UE (la liste complète de ces pays est disponible sur le site Web suivant : https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/adequacy-decisions_fr).

Le promoteur et les personnes qui travaillent avec lui prendront des mesures visant à maintenir la confidentialité de vos données à caractère personnel. Si vos données à caractère personnel sont transférées par le promoteur depuis l'UE, l'EEE, et/ou la Suisse vers d'autres pays qui n'ont pas encore été identifiés par la Commission européenne comme satisfaisant aux exigences en matière de protection des données à caractère personnel, le promoteur a mis en place des accords de transfert des données alignés sur la norme de l'UE, afin de protéger vos données à caractère personnel. Veuillez contacter votre équipe de l'étude pour obtenir une copie de ces accords de transfert et de leurs normes.

G. Quels sont mes droits en matière de protection des données ? Qui puis-je contacter à propos de ces droits ou toute inquiétude ou plainte ?

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessous, ou si vous avez des inquiétudes à propos de la façon dont vos données sont traitées, veuillez contacter la PCRU et non pas le promoteur de l'étude. Généralement, le promoteur ne saura pas qui vous êtes (votre nom) car il ne détient que vos Informations codées, qui n'incluent ni votre nom, ni aucune autre information permettant de vous identifier. Vous pouvez contacter la PCRU, le représentant de l'équipe de l'étude ou le steward de la protection des données de la PCRU, à l'adresse suivante : Département du Recrutement des Participants, Unité de Recherche Clinique Pfizer, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles, Tel : 0800/99.256 ou +32 2/556.70.02 ; Email : werespectyourprivacy@pfizer.com.

- Vous avez le droit d'accéder aux données à caractère personnel conservées à votre sujet par l'équipe de l'étude. *Afin de garantir l'intégrité de l'étude, vous ne pourrez pas examiner certaines des données tant que l'étude ne sera pas terminée.*
- Vous avez le droit de corriger ou mettre à jour vos données à caractère personnel.
- Vous avez le droit de limiter le recueil et le traitement de vos données à caractère personnel dans certaines circonstances (par exemple, si les informations sont inexactes).
- Vous avez le droit de recevoir vos données à caractère personnel dans un format structuré, couramment utilisé et lisible par machine (par exemple dans un fichier texte électronique lisible ou un diagramme), pour votre propre usage ou pour les transmettre à d'autres. *Vous n'avez pas la possibilité de recevoir vos données à caractère personnel qui ont été utilisées à des fins d'intérêt public (par exemple, pour rapporter l'incidence d'une maladie à des fonctionnaires de la santé publique), ou dans l'exercice d'une autorité conférée au promoteur ou à la PCRU (par*

exemple pour répondre à des demandes d'informations émanant d'agences publiques ou de surveillance de la sécurité des médicaments).

- Vous avez le droit de demander la suppression de vos données à caractère personnel, si vous ne participez plus à l'étude et si vous avez retiré votre consentement au traitement de vos données à caractère personnel de la façon décrite dans ce document. *Cependant, il y a des limites à la possibilité d'honorer une demande de suppression de vos données à caractère personnel. Certaines ou toutes vos données à caractère personnel peuvent être conservées et utilisées, si leur suppression compromettrait gravement l'étude (par exemple, si leur suppression affectait la cohérence des résultats de l'étude) ou si vos données à caractère personnel sont nécessaires pour se conformer à des exigences légales.*
- Vous avez le droit de déposer une plainte auprès de l'autorité de protection des données :

Autorité de protection des données

Rue de la Presse, 35, 1000 Bruxelles

Tél. : +32 (0)2 274 48 00

Fax : +32 (0)2 274 48 35

Courriel : contact@apd-gba.be

<https://www.autoriteprotectiondonnees.be/contact>

H. Que se passe-t-il si je ne souhaite pas continuer l'étude ?

Comme indiqué dans le document de consentement principal, vous êtes libre d'arrêter votre participation dans cette étude, à tout moment, en informant l'équipe de l'étude.

Si vous arrêtez de participer à l'étude et que vous n'informez pas l'équipe de l'étude du fait que vous quittez l'étude, vos coordonnées pourront être utilisées par l'équipe de l'étude pour vous contacter et vérifier si vous souhaitez ou non poursuivre l'étude. Si l'équipe de l'étude ne parvient pas à vous contacter, le promoteur pourra utiliser les dossiers accessibles au public concernant votre santé, afin de surveiller la sécurité à long terme du médicament concerné par l'étude. Ceci ne se fera que si la loi le permet.

Si vous arrêtez de participer à l'étude, mais que vous ne retirez pas votre consentement concernant le traitement de vos données à caractère personnel, celles-ci continueront à être utilisées conformément à ce document et à la loi en vigueur.

Si vous décidez de retirer votre consentement au traitement de vos données à caractère personnel :

- Vous ne pourrez plus participer à l'étude.
- Aucune nouvelle information, ni aucun nouvel échantillon ne seront collectés à votre sujet ou auprès de vous par l'équipe de l'étude ;
- L'équipe de l'étude pourrait encore avoir besoin de rapporter au promoteur tous les événements relatifs à la sécurité d'emploi du médicament objet de l'étude, que vous pourriez présenter en raison de votre participation à l'étude ;
- Vos données à caractère personnel, y compris vos Informations codées, déjà recueillies jusqu'au moment du retrait de votre consentement, seront conservées et utilisées par le promoteur pour garantir l'intégrité de l'étude, afin de déterminer les effets sur la sécurité du PF-07258669, pour satisfaire à des exigences légales ou réglementaires, et/ou pour toute autre fin autorisée dans le cadre des lois relatives à la protection des données à caractère personnel en vigueur ;

- Vos données à caractère personnel, y compris vos informations codées, ne seront pas utilisées pour une recherche scientifique ultérieure. Cependant, si vos données à caractère personnel ont été rendues anonymes, de sorte qu'elles ne permettent pas de vous identifier personnellement, elles pourront être utilisées pour une recherche scientifique ultérieure (tel que décrit dans la Section E de ce document), comme la loi en vigueur l'autorise ; et
- Les échantillons biologiques qui ont été recueillis, mais qui n'ont pas été analysés ne seront plus utilisés, sauf si la loi en vigueur l'autorise ou l'exige.

Vous avez le droit supplémentaire de demander à ce que tous les échantillons restants qui ont été recueillis auprès de vous, dans le cadre de cette étude soient détruits. Vous pouvez exercer ce droit en communiquant à l'équipe de l'étude que vous souhaitez que vos échantillons soient détruits. L'équipe de l'étude enverra votre demande codée au promoteur. Dans certains pays, les lois ou réglementations locales peuvent exiger que vos échantillons soient détruits ou désidentifiés si vous vous retirez de l'étude, indépendamment du fait que vous ayez spécifiquement fait une telle demande.

Cependant, nous ne pouvons pas garantir la destruction de tous les échantillons, car il est possible que certains échantillons ne puissent plus vous être reliés, qu'ils aient été entièrement utilisés ou qu'ils aient été transmis à une tierce partie. Dans ces circonstances, il ne sera pas possible de retirer et détruire vos échantillons biologiques et toutes les données associées.