

C4541003-1001

Een gerandomiseerd, dubbelblind, voor de opdrachtgever open, placebogecontroleerd fase 1-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacokinetische interactie met midazolam van meerdere oplopende orale doses PF-07258669 bij gezonde niet-Japanse en Japanse volwassen deelnemers



EudraCT nummer:	2021-004037-36
Onderzoeksgeneesmiddel:	PF-07258669
Sponsor:	Pfizer Inc.
Onderzoeksinstelling:	Pfizer Clinical Research Unit (PCRU), Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
Commissie voor medische ethiek:	Ethisch Comité van het Erasmusziekenhuis- Faculteit ULB
Hoofdonderzoeker (studiearts):	Dr. Lien Van Eyck
Contact bij dringende gevallen:	0800 30 019/ +32(0) 2 556 70 03

Inhoudsopgave

I.	Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen aan deze studie.....	3
	Inleiding.....	3
	Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:	3
	Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol.....	4
	Verloop van de studie.....	6
	Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding	10
	Risico's in verband met de evaluatieprocedures in het kader van de studie	11
	Voordelen.....	12
	Stopzetting van de deelname aan de studie	12
	Biologische stalen die tijdens de studie worden afgenomen	13
	Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:.....	13
	Contact.....	13
II.	Aanvullende informatie	14
	Beperkingen.....	14
	Uitsluitingen	14
	Aanvullende informatie over de risico's die verbonden zijn aan deelname aan de studie... ..	16
	Bijzonderheden van de studie.....	16
	Verklarende woordenlijst	17
	Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer aan een klinische studie	19
	Hulp of advies	19
	Rechten van de deelnemer.....	19
	Vergoeding en verzekering	20
	Bescherming van uw persoonsgegevens	20
	Controle van niet-deelname aan andere klinische studies	21
	Handtekeningen:.....	24

C4541003-1001

Een gerandomiseerd, dubbelblind, voor de opdrachtgever open, placebogecontroleerd fase 1-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacokinetische interactie met midazolam van meerdere oplopende orale doses PF-07258669 bij gezonde niet-Japanse en Japanse volwassen deelnemers



Voor akkoord, de deelnemer:	24
Persoon die de toestemming afneemt:	24
Toestemming van een deelnemer die niet kan lezen:	24
ADDENDUM IN VERBAND MET GEGEVENSBESCHERMING	25
A. Welke persoonsgegevens kunnen we over u verzamelen tijdens dit onderzoek?	26
B. Wie zal mijn persoonsgegevens gebruiken, hoe kunnen zij deze gebruiken en waar zullen deze worden bewaard?	26
C. Wat gebeurt er met mijn persoonsgegevens die buiten het onderzoekscentrum verstuurd worden?	27
D. Hoe worden mijn biologische stalen en beelden behandeld?	29
E. Kunnen mijn persoonsgegevens gebruikt worden voor ander onderzoek?	29
F. Hoe worden mijn persoonsgegevens beschermd wanneer deze worden overgedragen van het onderzoekscentrum aan de Sponsor?	30
G. Wat zijn mijn rechten op gegevensbescherming? Met wie kan ik contact opnemen over deze rechten of bij twijfels of klachten?	30
H. Wat gebeurt er als ik niet wil doorgaan met de studie?	31

C4541003-1001

Een gerandomiseerd, dubbelblind, voor de opdrachtgever open, placebogecontroleerd fase 1-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacokinetische interactie met midazolam van meerdere oplopende orale doses PF-07258669 bij gezonde niet-Japanse en Japanse volwassen deelnemers



I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen aan deze studie

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie ter evaluatie van een experimenteel geneesmiddel. Een experimenteel geneesmiddel is een geneesmiddel dat nog wordt onderzocht om de werkzaamheid, de veiligheid of het werkingsmechanisme te beoordelen.

U haalt geen persoonlijk voordeel uit uw deelname aan deze studie, maar de bekomen resultaten kunnen belangrijk zijn voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en behandelingen die andere personen ten goede kunnen komen.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie, willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste en volledige informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de studiearts of zijn/haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 3 delen:

- essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing,
- uw schriftelijke geïnformeerde toestemming en
- bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie en goedkeuring door een Ethisch Comité en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemmingsdocument nodig. Toch kan u, zelfs nadat u dit document heeft getekend, op elk moment stoppen met deel te nemen aan de studie, door de studiearts van uw beslissing te informeren.
- De gegevens in het kader van uw deelname aan de studie zijn vertrouwelijk en zullen verwerkt worden overeenkomstig met de Algemene Verordening Gegevensbescherming en de Belgische Wet van 30 juli 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u te allen tijde contact opnemen met de studiearts of een medewerker van zijn of haar team.
- Indien u vooraf een specifieke toestemming gegeven heeft, zal uw huisarts op de hoogte gebracht worden van uw deelname aan deze studie. Hij/zij zal tevens verwittigd worden eens de studie is beëindigd.

Aanvullende informatie over "Rechten van de deelnemer" vindt u in bijlage (pagina 19).

Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie inzake een behandeling met PF-07258669 bij ongeveer 70 deelnemers.

1. DOELSTELLINGEN VAN DE STUDIE

PF-07258669 is een nieuw geneesmiddel dat momenteel wordt ontwikkeld als orale behandeling voor metabole ziekten die verband houden met onbedoeld gewichtsverlies, zoals geriatrische anorexie (wat betekent dat de eetlust en/of de voedselinname bij ouderen afneemt).

Dit onderzoek bestaat uit 2 delen:

DEEL A:

Als u deelneemt aan Deel A van deze studie, krijgt u meerdere oplopende doses PF-07258669.

Het doel van Deel A van deze studie is om:

- de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige oplopende orale doses PF-07258669 te vergelijken met placebo bij gezonde deelnemers.
- te meten hoeveel PF-07258669 er in je bloed en urine aanwezig is na inname van meervoudige oplopende doses PF-07258669.
- het effect te beoordelen van meervoudige oplopende doses PF-07258669 toegediend gedurende 14 dagen, op het lichaamsgewicht en de lichaamssamenstelling (bijv. totaal lichaamsvocht, vetmassa, spiermassa, botmassa, ...)
- het effect te beoordelen van meervoudige oplopende doses PF-07258669 toegediend gedurende 14 dagen op eetlust en verzadiging.

DEEL B:

Als u deelneemt aan Deel B van deze studie, krijgt u het in de handel verkrijgbare geneesmiddel midazolam met en zonder PF-07258669.

PF-07258669 kan de concentratie veranderen en/of na verloop van tijd de werking verminderen van bepaalde leverenzymen die midazolam metaboliseren/wijzigen, zodat het uit het lichaam kan worden verwijderd. Het nemen van midazolam samen met PF-07258669 kan daarom de concentraties midazolam in het bloed veranderen. Dit kan het effect van midazolam en/of de bijwerkingen van dit geneesmiddel veranderen.

Het doel van Deel B van deze studie is om:

- te vergelijken hoeveel midazolam er in uw bloed zit wanneer u alleen midazolam neemt en wanneer u midazolam neemt na inname van PF-07258669 gedurende 10 dagen.
- de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van midazolam alleen en in combinatie met PF-07258669 bij gezonde deelnemers.

Dit biedt richtlijnen voor de toekomstige dosering van PF-07258669 in combinatie met andere geneesmiddelen.

Deel B wordt alleen uitgevoerd als de resultaten van Deel A de verdere evaluatie van PF-07258669 ondersteunen.

2. AARD VAN DE ONDERZOEKSGENEESMIDDELEN

PF-07258669 is een nieuw onderzoeksgeneesmiddel. Een nieuw onderzoeksgeneesmiddel is een geneesmiddel dat nog niet is goedgekeurd voor verkoop in België.

Midazolam behoort tot een groep van medicijnen genaamd benzodiazepines. Deze kunnen gebruikt worden voor een aantal medische doeleinden, waaronder als een verdovingsmiddel voor chirurgische ingrepen (anesthesie), evenals het behandelen van toevallen, angst en slaapstoornissen. De orale

formulering gebruikt in deze studie is goedgekeurd in de EU voor verdoving bij diagnostische, therapeutische of chirurgische procedures en voor de korte termijn behandeling van slaapstoornissen.

3. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

3.1. PF-07258669

PF-07258669 is een oraal toegediend onderzoeksgeneesmiddel waarvan bij dieren is aangetoond dat het de voedselinname verhoogt en een toename in lichaamsgewicht veroorzaakt. Sinds 17 augustus 2021 is PF-07258669 in één onderzoek getest bij gezonde volwassenen; ongeveer 29 proefpersonen kregen enkelvoudige doses PF-07258669, variërend van 0,1 mg tot 300 mg, of een overeenkomstig placebo (geen geneesmiddel). Voorlopige beoordeling toonde aan dat enkelvoudige doses PF-07258669 goed werden verdragen. Alle gemelde bijwerkingen waren licht van ernst en er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. Bijwerkingen die als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel (PF-07258669) werden beschouwd, waren een daling van de bloeddruk bij rechtstaan, zonder geassocieerde symptomen bij één proefpersoon en verhoogde niveaus van triglyceriden in het bloed zonder geassocieerde symptomen bij twee proefpersonen. Anderszins zijn er geen andere geneesmiddelen (noch op de markt, noch in klinische onderzoeken) die op een vergelijkbare manier werken als PF-07258669. Als zodanig is deze samenvatting ook gebaseerd op informatie, verzameld in dierstudies.

Tijdens dit onderzoek krijgt u herhaalde doses placebo (geen geneesmiddel) of PF-07258669; deze studie is de eerste keer dat PF-07258669 in herhaalde doses aan mensen wordt gegeven. Hoewel dit nog moet worden bepaald op basis van de lopende bevindingen die zijn verkregen uit het onderzoek, zal de hoogste totale dagelijkse dosis PF-07258669 die u zal krijgen ongeveer 600 mg zijn en zal deze niet meer zijn dan 2000 mg. Alle vermeldenswaardige bevindingen van bijwerkingen in studies bij dieren werden waargenomen met hoge doses, hogere doses dan die u zult krijgen, uitgezonderd voor effecten op de hartslag en de bloeddruk.

Het onderzoeksgeneesmiddel (PF-07258669) werd tot 1 maand toegediend aan ratten en honden. Hoewel dierstudies niet altijd de bijwerkingen die mensen kunnen ervaren voorspellen, worden de gegevens die tot nu verzameld zijn over PF-07258669 hier samengevat. In studies met ratten en honden werd er een verlaagde hartslag en bloeddruk waargenomen, en hoewel die veranderingen werden waargenomen bij de doses die mogelijk zullen gebruikt worden in deze studie, waren de dalingen in de hartslag en bloeddruk relatief mild. De aanvangsdosis werd zo gekozen dat deze aanzienlijk lager is dan de dosis die deze effecten veroorzaken bij dieren. Uw hartslag en bloeddruk zullen tijdens de studie nauwlettend in het oog gehouden worden.

Aan het hoogste dosisniveau dat werd gegeven in de studie van 1 week bij honden werden er convulsies waargenomen bij één dier. Dit gebeurde bij bloedspiegels van het geneesmiddel, die 254 keer hoger lagen dan de niveaus waarvan wordt geschat nodig te zijn bij mensen. Deelnemers aan deze studie worden nauwgezet opgevolgd met opeenvolgende lichamelijke onderzoeken die erop gericht zijn neurologische bevindingen te identificeren.

Er was bewijs van minimale tot milde beschadiging van de nier in een studie met ratten. De laagste dosis waarbij dit werd waargenomen was 117 keer hoger dan de niveaus die worden geschat nodig te zijn bij mensen. Er waren geen bevindingen aan de nieren tijdens studies met honden aan de gebruikte doses. Uw nierfunctie wordt tijdens deze studie nauwlettend in het oog gehouden met behulp van bloed- en urinetests. Er waren bij deze hoge dosis of bij enige andere geteste dosis geen ernstige bevindingen bij andere ratten. Ratten in dierstudies aten significant meer voedsel, en veel van deze dieren hadden grotere interne organen, waarschijnlijk als gevolg hiervan. Er waren veranderingen in chemische laboratoriumtests in het bloed, waaronder bloedlipiden waaronder triglyceriden; deze waren echter licht en werden niet als ernstig beschouwd. Deze bijwerkingen kunnen ook beïnvloed worden door een verhoogde voedselopname.

Op dit moment zijn er geen gegevens over PF-07258669 met betrekking tot de vruchtbaarheid, zwangerschap of borstvoeding. Het onderzoeksgeneesmiddel mag dus niet worden gebruikt bij vrouwen

die zwanger kunnen worden, zwangere vrouwen of vrouwen die een kind borstvoeding geven. De juiste voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke partners van mannelijke onderzoeksdeelnemers.

3.2. BIJWERKINGEN MIDAZOLAM

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na toediening van midazolam, maar hun frequentie kan niet afgeleid worden uit de beschikbare gegevens.

- Huidaandoeningen (huiduitslag, pruritus (ernstige jeuk op de huid) en netelroos) en algemene allergische aandoeningen (overgevoeligheidsreacties).
- Neurologische en psychiatrische aandoeningen: slaperigheid, verminderde alertheid, mentale verwardheid, euforie, hallucinaties, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie (gebrek aan vrijwillige coördinatie van spierbewegingen), postoperatieve verdoving, en anterograd geheugenverlies (een aandoening waarbij iemand na een geheugenverlies-inducerende gebeurtenis geen nieuwe herinneringen meer kan vormen), paradoxale reacties (behandelingseffecten die het tegenovergestelde zijn van het effect dat normaal verwacht zou worden; onrust, onvrijwillige bewegingen, hyperactiviteit, vijandigheid, boosheid, agressiviteit), fysieke afhankelijkheid na langdurige toediening, en ontwenningaanvallen na abrupt stoppen van het geneesmiddel.
- Gastro-intestinale aandoeningen: misselijkheid, braken, hikken, constipatie, droge mond.
- Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen: onderdrukking van de ademhaling, apneu, ademhalings- en/of hartstilstand, hypotensie (lage bloeddruk), veranderingen in hartritme, vasodilatatie effecten, dyspneu, laryngospasme (strottenhoofdcramp).

Het is ook mogelijk dat andere risico's en ongemakken zich voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de arts te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met de studie of niet.

Zoals bij elk onderzoek met geneesmiddelen kunnen er zich onverwachte bijwerkingen voordoen. Mochten er tijdens deze studie belangrijke feiten of bijwerkingen aan het licht komen, dan brengen we u daarvan op de hoogte. In dat geval zal men u vragen om een aanvulling bij de toestemmingsverklaring te ondertekenen of om een nieuw informatie- en toestemmingsdocument te ondertekenen. De onderzoeksgeneesmiddelen zullen niet beschikbaar zijn noch door de PCRU worden verstrekt na het einde van de studie.

Verloop van de studie

DEEL A

De studie zal ongeveer 11 weken duren.

Een aantal onderzoeken of procedures zijn vereist in het kader van de studie:

- Een selectieonderzoek
- Eén behandelingsperiode van maximaal 20 dagen en 19 nachten in de PCRU.
 - In sommige cohorten, kunnen de eerste twee deelnemers het onderzoeksgeneesmiddel krijgen gedurende 48 uur, voor de andere deelnemers. Als het doseringsniveau van het onderzoeksgeneesmiddel veilig wordt geacht, zullen de andere deelnemers van het cohort, het onderzoeksgeneesmiddel ook toegediend krijgen. Deelnemers van deze cohorten kunnen samen op hetzelfde moment of in verschillende groepen opgenomen worden.
- Het controleonderzoek zal ongeveer 7-10 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaatsvinden.
- Het telefoongesprek voor opvolging zal ongeveer 28-35 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaatsvinden.

DEEL B

De studie zal ongeveer 11 weken duren.

Een aantal onderzoeken of procedures zijn vereist in het kader van de studie:

- Een selectieonderzoek
- Twee opeenvolgende behandelingsperioden van 14 dagen en 13 nachten in de PCRU.
 - De eerste twee deelnemers kunnen het onderzoeksgeneesmiddel krijgen gedurende 48 uur, voor de andere deelnemers. Als het doseringsniveau van het onderzoeksgeneesmiddel veilig wordt geacht, zullen de andere deelnemers het onderzoeksgeneesmiddel ook toegediend krijgen. Deelnemers kunnen samen op hetzelfde moment of in verschillende groepen opgenomen worden.
- Het controleonderzoek zal ongeveer 7-10 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaatsvinden.
- Het telefoongesprek voor opvolging zal ongeveer 28-35 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaatsvinden.

1. SELECTIEONDERZOEK

Voordat u toegelaten wordt tot de studie, moet u een medisch onderzoek ondergaan, bestaande uit een ECG evenals een meting van uw bloeddruk en hartslag zowel liggend als staand. Bloed- en urinestalen (**waarvoor u minstens 12 uur voordien nuchter moet zijn**) zullen afgenomen worden voor laboratoriumonderzoeken en opsporing van drugs. U zal toch water mogen drinken.

Voor Deel A: u wordt ook gevraagd om een vragenlijst in te vullen die uw zelfmoordrisico beoordeelt.

Een hormoonbepaling zal worden uitgevoerd bij vrouwen in de menopauze.

U dient ook een vragenlijst in te vullen met betrekking tot uw deelname aan klinische studies in de 365 dagen voorafgaand aan dit selectieonderzoek.

Om hygiënische redenen verzoeken we u ook om vóór dit bezoek een douche te nemen.

Om het bevestigen van de ECG-elektroden op uw huid te vergemakkelijken, vragen we u om geen vochtinbrengende crème te gebruiken.

2. STUDIEPERIODE

Indien u besluit deel te nemen aan de studie en aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, zal u onderstaande testen en onderzoeken doorlopen.

DEEL A

- Lichamelijk onderzoek: bij opname.
- Neurologisch onderzoek: 3 onderzoeken.
- Detectie van drugs in de urine: bij de opname.
- Enkelvoudige ECG met 12 afleidingen: 1 meting bij ontslag
- ECG met 12 afleidingen in drievoud: 26 metingen.
- Ademhalingsfrequentie en orale temperatuur: 16 metingen
- Orthostatische bloeddruk: 17 metingen
- Drievoudige meting van de bloeddruk liggend, hartslag: 14 metingen
- Toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel (zie de rubriek "Toegediende behandelingen gedurende de studie", pagina 9).
- 27 bloedafnames zullen uitgevoerd worden voor het verkrijgen van volgende stalen (meerdere stalen kunnen verkregen worden tijdens een bloedafname):
 - Bloedstalen voor laboratoriumtests voor de veiligheid: 7 stalen (waarvoor u ten minste 12 uur nuchter moet blijven).
 - Bloedstaal voor metaboliëprofilering: 7 stalen
 - Bloedstalen om de hoeveelheid PF-07258669 te bepalen: 26 stalen

- Bloedstalen voor biomarkerbeoordeling: 10 stalen
- Urinestalen voor laboratoriumtests voor de veiligheid: 7 stalen (waarvoor u ten minste 12 uur nuchter moet blijven).
- Continue urineverzameling, vanaf de toediening van onderzoeksgeneesmiddel op Dag 14 tot 12 uur na de toediening, om de hoeveelheid PF-07258669 te bepalen: 1 staal
- Continue 24-uur urineverzameling, op Dag -1 en Dag 14, voor biomarkerbeoordeling: 2 stalen
- Continue harttelemetrie: 1 bepaling van de basislijn (startpunt) (2 uur) + 3 metingen (8 uur)
- Een pijnloze meting van de lichaamssamenstelling met een digitale weegschaal door middel van bio-elektrische impedantieanalyse: 5 metingen
- Vragenlijst over zelfmoordrisico: 3 metingen
- Voedingsgerelateerde vragenlijst: 29 voedingsgerelateerde beoordelingen, 18 beoordelingen na de maaltijd en 1 exit-enquête.
- Bewaarde onderzoeksbloedstalen: 2 stalen.

DEEL B

- Lichamelijk onderzoek: bij opname.
- Detectie van drugs in de urine: bij de opname.
- ECG met 12 afleidingen in drievoud: 10 metingen
- Enkelvoudig ECG met 12-afleidingen: 1 meting bij ontslag
- Ademhalingsfrequentie en orale temperatuur: 9 metingen
- Drievoudige meting van bloeddruk liggend, hartslag: 10 metingen
- Orthostatische bloeddruk: 11 metingen
- Continue pulsoximetrie (een niet-invasieve methode om het zuurstofgehalte in uw bloed te controleren): 3 metingen (6 uur).
- Toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel (zie de rubriek "Toegediende behandelingen gedurende de studie", pagina 9).
- 39 bloedafnames zullen uitgevoerd worden voor het verkrijgen van volgende stalen (meerdere stalen kunnen verkregen worden tijdens een bloedafname):
 - Bloedstalen voor laboratoriumtests: 7 stalen (waarvoor u ten minste 12 uur nuchter moet blijven).
 - Bloedstalen om de hoeveelheid midazolam te bepalen: 36 stalen
 - Bloedstalen voor biomarkerbeoordeling: 4 stalen
- Urinestalen voor laboratoriumtests: 7 stalen (waarvoor u ten minste 12 uur nuchter moet blijven).
- Een pijnloze meting van de lichaamssamenstelling met een digitale weegschaal door middel van bio-elektrische impedantieanalyse: 4 metingen
- Bewaarde onderzoeksbloedstalen: 2 stalen.

Om veiligheidsredenen kunnen we op elk moment tijdens de studie procedures toevoegen om uw gezondheidstoestand te controleren.

Ongeveer 7-10 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel keert u terug naar de PCRU voor een controlebezoek (medisch onderzoek, een enkelvoudige ECG met 12-afleidingen, meting van de hartslag en bloeddruk liggend en staand, bio-elektrische impedantieanalyse, C-SSRS (enkel voor Deel A) en bloed- en urinestalen **waarvoor u minstens 12 uur voordien nuchter moet zijn** - voor laboratoriumonderzoeken).

Elke deelnemer zal een controle per telefoon ondergaan en dit 28-35 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Tijdens uw deelname aan de studie moet u binnen 24 uur terug naar de PCRU kunnen komen als we u oproepen voor een check-up. Daarom vragen we u om geen reizen te plannen die u beletten deze voorwaarde na te leven.

Resten van uw laboratoriumstalen en de stalen gebruikt om onderzoeksgeneesmiddel- en biomarker concentraties te bepalen, kunnen tot 1 jaar na de afronding van de studie bewaard worden. Deze stalen zullen na deze termijn - of eerder indien niet gebruikt - vernietigd worden. De stalen kunnen gebruikt worden voor verdere evaluatie van biomarkers omtrent de veiligheid, bioanalytische methoden en voor experimentele doeleinden gerelateerd aan dit onderzoeksgeneesmiddel.

3. TOEGEDIENDE BEHANDELINGEN GEDURENDE DE STUDIE

De voorziene behandelingen zijn:

DEEL A

PF-07258669 of placebo wordt toegediend in de vorm van tablet(ten).

Vanaf Dag 1 tot en met de ochtend van Dag 14 krijgt u het onderzoeksgeneesmiddel drie keer per dag (om de 8 uur) of twee keer per dag (om de 12 uur). De startdosis van PF-07258669 voorgesteld voor Cohort 1 van Deel A van dit onderzoek is 3 mg driemaal daags (totale dagelijkse dosis 9 mg).

Het geplande dosisbereik voor PF-07258669 dat in Deel A van deze studie wordt beoordeeld, staat in de onderstaande tabel. Momenteel is er voor alle cohorten een dosering van drie keer per dag (om de 8 uur) gepland.

Cohort	Geplande totale dagelijkse dosis	
	(mg)	Geplande dosis (mg elke 8 uur)
1	9	3
2	30	10
3	90	30
4	300	100
5	600	200

Het volgende doseringsschema zal enkel toegediend worden als het vorige doseringsschema veilig en goed verdragen werd en als de hoeveelheid PF-07258669 in het bloed aanvaardbaar was. De geplande doses, evenals de doseringsfrequenties kunnen veranderen op basis van de resultaten van de vorige cohorten.

Wanneer de dosis veranderd wordt op basis van de resultaten van vorige cohorten, zal de maximale dagelijkse dosis zal nooit hoger zijn dan 2000 mg.

Voor Deel A zal noch u, noch het personeel van de onderzoekseenheid zullen weten of u PF-07258669 of placebo krijgt in de loop van de studie, maar het personeel zal de aard van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen achterhalen indien nodig.

Voor Deel A wordt PF-07258669 of placebo toegediend volgens een door de computer bepaalde willekeurige verdeling. Dit wordt ook wel randomisatie genoemd.

Op Dag 1 en Dag 14 vindt de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaats na een nacht vasten van 12 uur. U mag water drinken tot 1 uur vóór de ochtenddosis van het onderzoeksgeneesmiddel, en water mag zonder beperking opnieuw worden gedronken vanaf 1 uur na de ochtenddosis. Vanaf 4 uur na de ochtenddosis van het onderzoeksgeneesmiddel op Dag 1 en Dag 14 mag zonder beperking voedsel worden gegeten.

Op alle andere dagen en voor de middag- en/of avonddoses zijn er geen water- of voedselbeperkingen, met uitzondering van dagen waarop bloedafname voor veiligheidslaboratoriumtests is gepland.

In dit onderzoek bent u niet verplicht om een bepaalde hoeveelheid voedsel te eten. Indien gewenst krijgt u tijdens de maaltijden een tweede portie aangeboden en hebt u tussen de maaltijden door en na

het avondeten toegang tot snacks. U bent echter niet verplicht om al het voedsel te eten dat u tijdens de maaltijden of in de vorm van snacks wordt aangeboden.

DEEL B

PF-07258669 of placebo wordt toegediend in de vorm van tablet(ten).

Midazolam wordt toegediend als een orale oplossing.

De toediening vindt plaats op de volgende dagen:

Periode 1:

- U krijgt een enkelvoudige orale dosis van 1 mg midazolam op Dag 1 na een nacht vasten van ten minste 12 uur. U mag water drinken tot 1 uur vóór de dosis midazolam, en water mag zonder beperking opnieuw worden gedronken vanaf 1 uur na de dosis. Vanaf 4 uur na de toediening van midazolam mag zonder beperking voedsel worden gegeten.

Periode 2:

- U krijgt PF-07258669 van Dag 1 tot Dag 10. De dosis en frequentie worden gebaseerd op de resultaten van Deel A, maar zullen een totale dagelijkse dosis van 2000 mg niet overschrijden.
- Op Dag 2 en Dag 10, na een nacht vasten van 12 uur en 5 minuten na inname van PF-07258669, krijgt u een enkelvoudige dosis van 1 mg midazolam. U mag water drinken tot 1 uur vóór de dosis midazolam, en water mag zonder beperking opnieuw worden gedronken vanaf 1 uur na de dosis. Vanaf 4 uur na de toediening van midazolam mag zonder beperking voedsel worden gegeten.

Behalve de hierboven uitgelegde beperkingen zijn er geen beperkingen voor eten of drinken, met uitzondering van dagen waarop bloedafname voor veiligheidslaboratoriumtests is gepland.

In dit onderzoek bent u niet verplicht om een bepaalde hoeveelheid voedsel te eten. Indien gewenst krijgt u tijdens de maaltijden een tweede portie aangeboden en hebt u tussen de maaltijden door en na het avondeten toegang tot snacks. U bent echter niet verplicht om al het voedsel te eten dat u tijdens de maaltijden of in de vorm van snacks wordt aangeboden.

Op basis van resultaten uit Deel A kan de dosis midazolam worden verlaagd of verhoogd tot maximaal 8 mg.

Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding

1. UITSLUITEND VOOR VROUWEN:

Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen:

U mag aan deze studie deelnemen op voorwaarde dat:

- U tussen de 18 en 60 jaar oud bent en
- U postmenopauzaal bent (dat betekent dat uw laatste menstruatie een jaar of langer geleden was).
- OF operatief gesteriliseerd bent (beide eierstokken, beide eileiders of baarmoeder verwijderd).
- OF uw eierstokken niet (meer) werken.

Indien u niet tot één van de bovenvermelde categorieën behoort, zult u worden beschouwd als zijnde in staat om kinderen te krijgen. In dat geval zal u niet toegelaten worden om aan deze studie deel te nemen.

2. UITSLUITEND VOOR MANNEN:

Bij ieder bezoek aan de PCRU controleren we of u de gepaste contraceptie gebruikt.

Indien onthouding van heteroseksuele gemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen uw voorkeur en gebruikelijke levensstijl is (onthouding op een langdurige en aanhoudende basis) en u ermee akkoord bent om zich te blijven onthouden van heteroseksuele gemeenschap, dan moet u geen bijkomende contraceptie toepassen.

Indien u een partner heeft en u niet aan onthouding doet, mag u aan deze studie deelnemen op voorwaarde dat u condooms gebruikt tijdens uw deelname aan de studie en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Om onder andere, de mogelijke overdracht van het onderzoeksgeneesmiddel via het sperma tijdens deze studie te vermijden.

Daarnaast moet uw partner, indien zij een vrouw is en ze vruchtbaar is, één van de volgende anticonceptiemethodes gebruiken:

- spiraaltje
- hormonale contraceptie

Als u langer dan zes maanden geleden een vasectomie heeft laten uitvoeren, of als uw partner postmenopauzaal of operatief gesteriliseerd is OF een operatie heeft ondergaan waarbij beide eileiders werden afgesloten, hoeft ze geen van de hierboven beschreven anticonceptiemethodes te gebruiken.

Gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel kan een onbekend risico voor een embryo of foetus inhouden, of een negatief effect op de kwaliteit van sperma hebben. Het is belangrijk dat u ons op de hoogte brengt als uw partner zwanger is of als ze van plan is zwanger te worden tijdens de studie of binnen ten minste 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. U verbindt zich ertoe uw partner te informeren over uw deelname aan deze studie en over de mogelijke risico's voor een embryo of foetus.

U mag geen sperma doneren tot ten minste 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

3. OPVOLGING ZWANGERSCHAP

Elke zwangerschap tijdens de studie, van de vrouwelijke partner van een deelnemer, of binnen minstens 90 dagen na het stoppen van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, moet onmiddellijk aan de studiearts of zijn/haar vertegenwoordiger gemeld worden. De studiearts zal vragen of uw partner of uw gynaecoloog bereid zijn updates te geven over de vordering van de zwangerschap en haar resultaat. Als uw partner hiermee instemt, zal deze informatie aan de studiesponsor worden verstrekt voor de opvolging van de veiligheidsmonitoring.

Risico's in verband met de evaluatieprocedures in het kader van de studie

1. BLOEDAFNAME

Een bloedafname kan leiden tot zwakte, duizeligheid, ontsteking van de ader (bloedvat), pijn, een blauwe plek of bloeding op de plaats van de naaldenprik. Er is ook een kleine kans op infectie.

2. ECG

De risico's van een ECG kunnen onder andere zijn: huidirritatie en huiduitslag door de gel die wordt gebruikt of door het dragen of verwijderen van de klevers of door het scheren. Als er iets abnormaal op het ECG wordt gezien, kan doorlopende monitoring via een ECG voor een bepaalde tijd nodig zijn. Dit is voor uw eigen veiligheid. Dit kan betekenen dat u beperkt bent in uw bewegingsvrijheid.

3. VASTEN

Vasten kan symptomen veroorzaken zoals: duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten, flauwvallen en/of mogelijke hypoglykemie (lage bloedsuiker).

4. TESTEN VAN DNA EN/OF RNA

Genen zijn deeltjes DNA die, door materiaal genaamd RNA, instructies geven voor de opbouw van de eiwitten die ons lichaam doen werken. Deze instructies zijn opgeslagen in de vorm van een code. Dit is de code die je erft van je ouders en doorgeeft aan je kinderen. DNA, RNA en eiwitten kunnen bestudeerd worden als deel van genetisch onderzoek. Dit onderzoek kan, het bestuderen van je biologie omvatten en, of een bepaald biologisch kenmerk (met inbegrip van genen) gelinkt is aan een bepaald effect of werking van het onderzoeksgeneesmiddel, of een ziekte. Dit kan ook het analyseren van al jouw genetische informatie (genaamd "WGS (whole genome sequencing)", het in kaart brengen van het volledige genoom) omvatten. Sequencing of sequentiëring van een gen, is zoals een boek letter per letter lezen. Dit is een zeer grondige manier om over genen te leren. Deze genetische analyse is enkel voor onderzoeksdoeleinden, en is geen medische test. Dit wil zeggen dat het medisch belang van de resultaten mogelijk niet bekend is, of dat zij niet aan een medische aandoening kunnen gelinkt worden. De resultaten van de testen op uw staal zullen niet aan u of de studiearts worden meegedeeld. Indien u niet wil dat er genetische testen op u stalen worden gedaan, dan kan u niet akkoord gaan met deelname aan de studie beschreven in dit document.

Voordelen

U haalt geen persoonlijk voordeel uit uw deelname aan deze studie; de bekomen resultaten kunnen echter belangrijk zijn voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en behandelingen die andere personen ten goede kunnen komen.

Stopzetting van de deelname aan de studie

Uw deelname is vrijwillig. U heeft het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de studiearts en de Sponsor nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt uit de studie omdat de aan de studiebehandeling verbonden beperkingen of ongemakken te zwaar zijn (bijvoorbeeld te veel onaangename bijwerkingen).

U kan gevraagd worden of de beslissing om u terug te trekken uit de studie enkel is om de inname van het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen of ook om uw deelname aan de studieprocedures en/of de opvolging na de behandeling te stoppen. Indien u akkoord gaat de opvolging van de studie verder te doen, dan zal informatie over uw gezondheid worden verzameld zoals beschreven in de procedures hierboven.

Indien u de opvolging van de studie weigert verder te doen, dan moet u de studiearts schriftelijk verwittigen.

Na uw terugtrekking zal de Sponsor van de studie de informatie en de stalen gebruiken die van u tijdens de studie reeds werden verzameld.

Het is ook mogelijk dat de studiearts uw deelname aan de studie stopzet omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid of omdat hij/zij vaststelt dat u zich niet aan de voorschriften voor deelname houdt.

Ook gebeurt het soms dat de bevoegde nationale of internationale autoriteiten, de ethische comités die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor de studie of de Sponsor de studie stopzetten omdat de onderzochte behandeling meer of ernstigere bijwerkingen veroorzaakt dan verwacht, of voor een andere reden zoals bijvoorbeeld de beslissing om de studie en de ontwikkeling van het onderzoeksgeneesmiddel stop te zetten.

Biologische stalen die tijdens de studie worden afgenomen

De Sponsor van de studie verbindt zich ertoe dat de stalen uitsluitend gebruikt zullen worden zoals beschreven in deze rubriek.

1. BEWAARD ONDERZOEKSSTAAL

Er zal een bloedstaal van 10 mL en 2 mL worden genomen op Dag 1 van Periode 1. Dit staal zal worden gebruikt om biologische substanties in uw sta(a)l(en) te onderzoeken, waaronder u genen. Dit zal ons helpen om meer te weten te komen over het onderzoeksgeneesmiddel.

Deze stalen worden "bewaarde onderzoeksstalen" genoemd.

Pfizer bewaart het staal gedurende maximaal 50 jaar. De onderzoeksresultaten worden niet aan u of uw arts overgemaakt.

Specimens worden bewaard in een door Pfizer aangeduid gebouw dat zich momenteel bevindt op het volgende adres: 2910 Fortune Circle West, Suite E, Indianapolis, Indiana, 46241 in de Verenigde Staten.

Het staal van uw biologisch materiaal wordt beschouwd als 'donatie' en u moet weten dat u in principe geen enkel financieel voordeel (gedeelte van de opbrengst) zal krijgen in verband met de ontwikkeling van nieuwe behandelingen als gevolg van het gebruik van uw donatie van biologisch materiaal die commerciële waarde kunnen hebben.

Als u uw toestemming voor deelname aan de studie intrekt, mag u contact opnemen met de studiearts om het ongebruikte gedeelte van uw staal te laten vernietigen. De resultaten die uw stalen hebben opgeleverd voordat u uw toestemming intrekt, blijven eigendom van de Sponsor van de studie.

Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:

- Ten volle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart, te verzwijgen.
- Niet deel te nemen aan een andere klinische studie met een experimentele behandeling tijdens uw deelname aan de huidige studie, ongeacht of het een onderzoeksgeneesmiddel, medisch hulpmiddel of een procedure betreft.
- Steeds uw "deelnemerskaart" bij u dragen. Dit is verplicht voor uw veiligheid indien u een spoedbehandeling moet ondergaan in een ziekenhuis waar men u niet kent. Deze kaart vermeldt dat u aan een klinische studie deelneemt. Ze vermeldt ook een telefoonnummer dat u kunt bellen in geval van nood. Op het einde van de studie moet u ons deze kaart teruggeven.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de Clinical Research Unit Brussels op het telefoonnummer +32 (0)2/556 70 02.

II. Aanvullende informatie

Beperkingen

1. SPECIFIEKE BEPERKINGEN VOOR DEZE STUDIE

Fototoxiciteit

Er zal u worden gevraagd rechtstreekse blootstelling aan zonlicht (huid en ogen) of uv-licht met hoge intensiteit te vermijden vanaf de eerste dag waarop het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend tot aan het controlebezoek.

Er zal u gevraagd worden om elke reactie te melden, op een correcte manier een zonnecrème/zonnebrandmiddel aan te brengen met een hoge beschermingsfactor (50+), indien van toepassing en een zonnebril te dragen, tot maximaal zeven dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

2. ALGEMENE BEPERKINGEN, VOOR DE MEESTE STUDIES

Vermijd gedurende vier weken vóór de studie, gedurende de ganse studie en tot de dag van de laatste betaling elke inname van geneesmiddelen, met inbegrip van deze die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, waaronder vitaminen, plantenextracten, homeopathische geneesmiddelen en medicinale kruidentheeën. Indien u ziek wordt en een behandeling nodig heeft, gelieve onmiddellijk contact op te nemen met de PCRU. Men zal u zeggen welke behandeling u mag volgen en of het eventueel te verkiezen is uw deelname aan de studie stop te zetten.

U moet tevens de consumptie vermijden van alcoholische dranken, stimulerende middelen (zoals koffie, thee, chocolade of dranken die cafeïne of theïne bevatten), brood of gebak met maanzaad:

- vanaf 24 uur vóór het selectieonderzoek tot de resultaten van uw testen bekend zijn, **vervolgens**
- vanaf 24 uur vóór het begin van en tijdens de ganse duur van elke studieperiode, **en ten slotte**
- vanaf 24 uur vóór het controlebezoek.

U moet ook elke belangrijke fysieke inspanning vermijden:

- vanaf 48 uur vóór het selectieonderzoek tot de resultaten van uw testen bekend zijn, **en**
- vanaf 48 uur vóór het begin van en tijdens de ganse duur van elke studieperiode, **en ten slotte**
- vanaf 48 uur vóór het controlebezoek.

U moet ook het gebruik van tabak- of nicotinehoudende producten vermijden vanaf 24 uur voor het begin van en tijdens elke studieperiode.

Bovendien mag u geen rode wijn, pompelmoes of pompelmoessap of pompelmoesachtige citrusvruchten (pomelo's, « Sevilla » sinaasappelen of bittere sinaasappelen) gebruiken vanaf 7 dagen vóór het begin van de eerste periode tot de laatste dag van de laatste periode.

Uitsluitingen

1. UITSLUITINGEN EIGEN AAN DEZE STUDIE

U mag niet aan deze studie deelnemen indien:

- U actief een caloriebeperkt dieet volgt met het oog op bedoeld gewichtsverlies.
- U een voorgeschiedenis hebt van eetstoornissen (bijv. anorexia of boulimia nervosa).
- U een voorgeschiedenis hebt van lage bloeddruk of lage hartslag die gepaard gaat met symptomen.

- U een positief testresultaat hebt door PCR voor SARS-CoV-2-infectie op het moment van selectie of bij opname.
- Enkel voor het Japanse Cohort: U geen 4 Japanse biologische grootouders hebt die geboren zijn in Japan.
- Enkel Deel B: U een voorgeschiedenis hebt van gevoeligheidsreacties op midazolam, of u een verhoogd risico loopt als u midazolam krijgt toegediend.

2. UITSLUITINGEN EIGEN AAN DE MEESTE STUDIES

U mag niet aan deze studie deelnemen indien:

- U buiten de leeftijdsgrenzen (18-60 jaar) of gewichtsgrenzen (minstens 50 kg) of buiten de grenzen van de Body Mass Index valt (17.5 – 28.5 kg/m²).
- U regelmatig geneesmiddelen inneemt of aan een chronische ziekte lijdt.
- U een ziekte of een behandeling (gehad) heeft die de absorptie van geneesmiddelen kan wijzigen (zoals bv. een gastrectomie of een gastric bypass).
- U aan astma of aan eender allergie aan een geneesmiddel lijdt.
- U aan eender behandelde of symptomatische seizoensallergieën (hooikoorts) lijdt.
- U meer dan 5 sigaretten, of een equivalente hoeveelheid tabak/ nicotine-houdende producten, per dag rookt/ consumeert.
- U in de laatste 30 dagen deelgenomen heeft aan een andere klinische studie met onderzoeksgeneesmiddelen in ontwikkeling. Als men verwacht dat die experimentele geneesmiddelen langer dan 30 dagen in het lichaam aanwezig zullen zijn, kunt u niet aan dit onderzoek deelnemen totdat deze producten uit uw lichaam verwijderd zijn. Deze periode van eliminatie is specifiek voor elk geneesmiddel en hangt af van de halfwaardetijd, de tijd die nodig is voor een hoeveelheid geneesmiddel om te verminderen tot de helft van de initiële waarde. Een eliminatieperiode van 5 keer de halfwaardetijd moet worden gerespecteerd.
- U in de twee maanden vóór het begin van de studie bloed of bloedcomponenten (bloedplaatjes) gegeven heeft, of van plan bent er te geven in de twee maanden volgend op het einde van de studie (norm van het Rode Kruis met betrekking tot de aanmaak van nieuwe bloedcellen). Plasma geven is wel toegelaten.
- U drugs gebruikt of gebruikt heeft.
- U denkt dat er een risico bestaat dat u besmet bent geraakt met het aidsvirus, hepatitis B of C.
- U een voorgeschiedenis hebt van regelmatig alcoholgebruik van meer dan 14 glazen per week (1 glas = 90 mL wijn of 240 mL bier of 30 mL sterke drank).

Aanvullende informatie over de risico's die verbonden zijn aan deelname aan de studie**Bijzonderheden van de studie****1. BLOEDVOLUME**

De totale hoeveelheid bloed die tijdens de studie wordt afgenomen, bedraagt ongeveer 250 mL (Deel A) en 240 mL (Deel B).

De tijdstippen van de bloedafnames kunnen veranderen. Bijkomende bloedafnames kunnen toegevoegd worden, op voorwaarde dat het totaal volume van 550 mL niet overschreden wordt.

Deze hoeveelheid bloed zal snel door uw lichaam tijdens de studie opnieuw aangemaakt worden.

2. EVALUATIESCHAAL MET BETREKKING TOT DE ERNST VAN UW EVENTUELE KANS OP ZELFMOORD

Voordat u wordt opgenomen in de studie en na de inname van het onderzoeksgeneesmiddel tijdens de studie zal het studieteam uw risico op een zelfmoordgemoedstoestand evalueren aan de hand van de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). De vragen in de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zijn opgesteld als nauwkeurige aanwijzing om zelfmoordrisico (d.w.z. sombere gedachten zoals de wens om dood te gaan, de wens om te gaan slapen en nooit meer wakker te worden, het bedenken van een zelfmoordmethode, het opstellen van een testament of zelfmoordbrief) te meten alsook de intensiteit van de zelfmoordgedachten, en ook het zelfmoordgedrag (zelfmoordpogingen, mislukte of afgebroken pogingen, aankoop van geneesmiddelen of vuurwapens).

3. TELEMETRIE

Telemetrie is het pijnloos registreren van uw hartactiviteit. Hiervoor zal u een klein doosje dragen dat verbonden is met 10 elektroden (gelijkaardig aan ECG-elektroden) die op uw borst worden geplaatst. Het toestel zelf zal via een draadloze verbinding verbonden zijn met een centrale computer die uw hartactiviteit analyseert en ons in staat stelt dit te controleren in de werkelijke tijd. De telemetrie zal over het algemeen gedurende minimaal 8 uur worden uitgevoerd.

Er worden eveneens 2 uur geregistreerd in dezelfde omstandigheden aan het begin van de studie. Deze meting zal gebruikt worden als startpunt voor de vergelijking met de telemetrieën die genomen worden na de inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

4. CONTINUE PULSOXIMETRIE

We zullen u vragen een elektrode op uw vinger te dragen. Deze elektrode zal ons in staat stellen om de hoeveelheid zuurstof die in uw bloed circuleert, te bepalen. Deze analyse is volledig pijnloos.

5. BIO-ELEKTRISCHE IMPEDANTIEANALYSE

Bio-elektrische impedantieanalyse (BIA) is een methode om de lichaamssamenstelling te schatten. Een kleine elektrische stroom wordt door uw lichaam gestuurd. Wanneer de stroom door uw lichaam gaat, wordt het voltage gemeten om de impedantie (elektrische weerstand) van uw lichaam te berekenen. Door de impedantie te meten, kan uw lichaamssamenstelling (bv. totaal lichaamsvocht, vetmassa, spiermassa, beendermassa...) vastgesteld worden.

Verklarende woordenlijst

Anterograad geheugenverlies: een aandoening waarbij iemand na een geheugenverlies-inducerende gebeurtenis geen nieuwe herinneringen meer kan vormen.

Ataxie: gebrek aan vrijwillige coördinatie van spierbewegingen.

Bioanalytische methode: Technieken die worden gebruikt om de hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel, metabolieten, biomarkers of proteïnen te meten.

Biobank: Opslagplaats van biologische stalen.

Biomarker: Een kenmerk dat objectief wordt gemeten en geëvalueerd als indicator voor een ziekte of de werking van een geneesmiddel. Glucose is bijvoorbeeld een biomarker voor diabetes (suikerziekte), en de bloeddruk is een biomarker voor hypertensie (hoge bloeddruk).

Body Mass Index: De Body Mass Index wordt berekend door uw gewicht (in kg) te delen door uw lengte (in m) in het kwadraat. In de praktijk moet u enkel uw gewicht delen door uw lengte en het resultaat vervolgens opnieuw delen door uw lengte. Bijvoorbeeld, als u 1,70 m lang bent en 70 kg weegt, is uw BMI-index 24. Dat wordt als volgt berekend: $70 \text{ kg} / 1,70 \text{ m} = 41$ en $41 / 1,70 \text{ m} = 24$.

Continue pulsoximetrie: een niet-invasieve methode om het zuurstofgehalte in uw bloed te bepalen.

DNA: Is een molecule, aanwezig in alle cellen, die alle informatie bevat die noodzakelijk is voor de ontwikkeling en de werking van een organisme. Het is ook de drager van de erfelijkheid, want het wordt overgedragen bij de voortplanting, al dan niet integraal. Het bevat dus de genetische informatie (genotype) en vormt het genoom van de levende wezens.

Dyspneu: Moeilijk of zwaar ademen.

Eiwit: Biologische molecule die bestaat uit aminozuren die in het lichaam worden gebracht door de vertering van voedsel, gevolgd door opname in onder andere de darmen.

Enzym: Proteïne geproduceerd door het lichaam die de activatie of versnelling van chemische reacties mogelijk maakt.

Farmacokinetiek: Beoordeling van de veranderingen van de concentraties van het geneesmiddel in het bloed voor en na de toediening ervan.

Laryngospasme: spasme van de stembanden waardoor het tijdelijk moeilijk is om te spreken of te ademen.

Metabool: Stof die ontstaat door de transformatie van een geneesmiddel in een cel, het weefsel of het bloed.

Oplossing: een homogeen mengsel samengesteld uit twee of meer stoffen.

Plasma: Het vloeibare gedeelte van bloed dat de andere bloedcomponenten bevat (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes).

QTc: Specifieke meting van het electrocardiogram (ECG). Deze meting hangt sterk af van het hartritme. Van bepaalde geneesmiddelen is aangetoond dat ze het QTc-interval verlengen, wat in zeldzame gevallen hartritmestoornissen kan veroorzaken. Een electrocardiogram is een pijnloze registratie van de elektrische hartactiviteit.

C4541003-1001

Een fase 1-onderzoek naar meervoudige
oplopende doses PF-07258669 bij gezonde
volwassen deelnemers



RNA: Een biologische molecule die aanwezig is in haast alle levende organismen, inclusief bepaalde virussen. Het RNA is een molecule die chemisch zeer dicht aanleunt bij het DNA en overigens over het algemeen gesynthetiseerd wordt in de cellen op basis van een matrix van DNA waarvan het een kopie is. De levende cellen gebruiken in het bijzonder het RNA als een tussendragers van de genen om de eiwitten te maken die ze nodig hebben. Het RNA kan veel andere functies vervullen en in het bijzonder een rol spelen in chemische reacties van de cel.

Triglyceriden: een soort vet (lipide) dat in uw bloed voorkomt. Het lichaam zet calorieën die het niet nodig heeft om in triglyceriden.

Vasodilatatie: de verwijding van bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.

Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer aan een klinische studie

U moet de studiearts of zijn/haar vertegenwoordiger op de hoogte stellen van:

- Alle geneesmiddelen of stoffen die u de afgelopen 28 dagen hebt ingenomen, op dit ogenblik inneemt of van plan bent in te nemen.
- Elke behandelingswijziging die tijdens de studie plaatsvindt.
- Elk uitsluitingscriterium dat op u van toepassing is volgens de door de verantwoordelijke arts verstrekte informatie.
- Elke belangrijke ziekte die u heeft gehad of heeft, met inbegrip van elke raadpleging bij een arts in de voorbije zes maanden, ongeacht of die al dan niet aanleiding heeft gegeven tot een behandeling of geneesmiddelvoorschrift.
- Uw antecedenten van drugs-, alcohol- of tabaksgebruik.
- Uw deelname aan andere klinische studies in de voorbije 12 maanden.

Hulp of advies

De studie werd voorgelegd aan een onafhankelijk Ethisch Comité 'Ethisch Comité van het Erasmusziekenhuis- Faculteit ULB', dat een gunstig ethisch advies heeft uitgebracht. De Ethische Comités zijn belast met de bescherming van personen die zich lenen tot klinische onderzoeken overeenkomstig de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Toch moet de beslissing om al dan niet deel te nemen aan deze studie uw persoonlijke beslissing zijn. In geen geval moet u het gunstige advies van het Ethisch Comité beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Indien u vragen, zorgen of klachten heeft over de rol van het Ethisch Comité of uw rechten als deelnemer aan een klinische studie, kan u zich tijdens de kantooruren wenden tot het Ethisch Comité van het Erasmusziekenhuis- Faculteit ULB op het volgende nummer: 02/555 37 07.

Een beschrijving van deze klinische studie zal beschikbaar zijn op de website <http://www.ClinicalTrials.gov>, conform de eisen van de wetgeving. Deze website zal geen informatie bevatten die u zou kunnen identificeren en zal enkel een samenvatting van de algemene resultaten van de studie bevatten. U zal de website op elk ogenblik kunnen raadplegen. Er kunnen echter meerdere jaren voorbijgaan voordat de resultaten van de studie online geplaatst worden.

De website [ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) bestaat enkel in het Engels. Als u hulp nodig hebt om de inhoud van deze website te begrijpen, gelieve u te richten tot de studiearts of zijn/haar vertegenwoordiger.

Rechten van de deelnemer

Aarzel niet om alle vragen te stellen die u nuttig vindt voordat u tekent. Neem de tijd om er met een vertrouwenspersoon over te praten, als u dit wenst.

U neemt vrijwillig deel aan deze studie en uw deelname moet vrijwillig blijven. Dit betekent dat u het recht hebt om niet deel te nemen aan deze studie of u op elk moment uit deze studie terug te trekken zonder opgave van redenen en zonder verlies van uw wettelijke rechten, zelfs als u eerder akkoord was om aan deze studie deel te nemen.

Als u beslist om niet meer aan de studie deel te nemen, vragen wij u om de studiearts van uw beslissing op de hoogte te brengen en om enkele controle-onderzoeken te ondergaan zodat wij er zeker van zijn dat u in goede gezondheid bent. De arts verantwoordelijk voor de studie kan beslissen om u met de studie te laten stoppen als hij/zij van mening is dat het voor u schadelijk zou zijn om deze studie voort te zetten. De studie kan ook stopgezet worden wanneer nieuwe gegevens over het product aan het licht komen of nadat het Ethisch Comité een nieuwe beslissing over de studie neemt.

U zal op de hoogte gebracht worden van alle nieuwe gegevens die uw beslissing tot deelname aan de studie kunnen beïnvloeden.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, zal u het toestemmingsformulier moeten ondertekenen. De studiearts, of aangewezen vervanger, zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij/zij u de noodzakelijke informatie voor deze studie heeft gegeven. U zal een papieren exemplaar van dit document ontvangen.

Vergoeding en verzekering

Uw vergoeding voor ongemakken veroorzaakt door uw deelname aan de studie zal beschikbaar zijn binnen drie weken na het laatste contact (zie punt 12 van “Akkoordverklaring en toestemming deelnemer”).

Elke klinische studie houdt een risico in, hoe klein ook. Als u schade ondervindt door uw deelname aan deze studie, wordt u (of worden uw rechthebbenden in het geval van overlijden) vergoed voor deze schade door de studie Sponsor, overeenkomstig artikel 29 van de Belgische wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004). U hoeft hiervoor geen fout te bewijzen. De Sponsor heeft hiervoor een verzekering gesloten.

Daarom vraagt men dat u elk nieuw gezondheidsprobleem meldt aan de onderzoeker, voordat u een andere arts raadpleegt, een ander geneesmiddel inneemt of een andere medische behandeling ondergaat. Als u om een bepaalde reden een andere arts raadpleegt in de loop van deze klinische studie, moet u hem/haar ervan verwittigen dat u deelneemt aan een klinische studie en uw deelnemerskaart van de klinische studie tonen. Dit kan belangrijk zijn bij het stellen van een diagnose en de behandeling van uw klachten.

Als de onderzoeker meent dat er een mogelijk verband is met de studie (de verzekering dekt het natuurlijke ziekteverloop of bekende bijwerkingen van uw gewone behandeling niet), zal hij/zij de Sponsor van de studie in kennis stellen. De Sponsor zal dan de procedure voor aangifte aan zijn verzekering beginnen. De verzekeraar zal een expert aanstellen - indien nodig geacht - om te beoordelen of er een verband is tussen uw nieuwe gezondheidsproblemen en de studie.

Als u het niet eens bent met de onderzoeker of de expert van de verzekering, en ook wanneer u dit nodig vindt, kunt u of kunnen uw rechthebbenden - in geval van overlijden - in België rechtstreeks een eis tegen de verzekeraar instellen (Verzekeraar: AIG Europe Limited, polisnummer: 3.300.389, contactpersoon: Karin Vergracht, Aon Belgium bv, tel.: +32 (2) 730 99 51).

De wet bepaalt dat de verzekeraar kan worden gedagvaard om te verschijnen voor de rechtbank van de plaats waar de oorzaak van de schade plaatsvond, of voor de rechtbank van uw woonplaats of voor de rechtbank in de plaats van de maatschappelijke zetel van de verzekeraar.

Er is verzekeringsdekking voor de aansprakelijkheid van de Sponsor voor onderzoeksletsel in verband met de klinische studie.

Bescherming van uw persoonsgegevens

Uw deelname aan deze studie betekent dat u aanvaardt dat de studiearts gegevens met betrekking tot u zal verzamelen (de “persoonsgegevens”), zoals uw naam, postadres, e-mailadres, telefoonnummer, geboortedatum en -plaats, geslacht, leeftijd, naam van uw huisarts (als u hiervoor de toestemming geeft), bankgegevens, alsook etnische afkomst en gegevens betreffende uw gezondheidstoestand, en dat de studie Sponsor (Pfizer) deze persoonlijke gegevens zal gebruiken voor onderzoeksdoeleinden zoals beschreven in dit document en voor wetenschappelijke en medische publicaties over dat onderzoek (volledig anoniem).

Uw persoonsgegevens zullen worden verzameld, bewaard, geconsulteerd en anderszins verwerkt in overeenstemming met de toepasselijke Europese en Belgische wetten op klinische proeven en met de toepasselijke Europese en Belgische privacywetgeving, zoals eventueel van tijd tot tijd aangepast of herroepen en vervangen (gezamenlijk “privacywetten” genoemd), en zoals gespecificeerd in de annex “Addendum in verband met gegevensbescherming” (p. 25).

U hebt het recht uw persoonsgegevens te raadplegen, te corrigeren of te laten verwijderen via schriftelijk verzoek aan het volgende adres: Dienst rekrutering, Pfizer Clinical Research Unit, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel. Als het meedelen van uw persoonsgegevens de resultaten van de studie in gevaar kan brengen, zullen we u mogelijk vragen te wachten tot het einde van de studie om toegang te krijgen tot deze persoonsgegevens.

Als u zou vragen om uw persoonsgegevens te verwijderen, gelieve dan een ondertekende en gedateerde brief te sturen naar de Dienst rekrutering, Pfizer Clinical Research Unit, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel. Pfizer zal dan uw gegevens vernietigen en ze zullen niet langer door ons worden bewaard of verwerkt (behalve uw brief waarin u vraagt om ze te verwijderen – zie sectie G van het “Addendum in verband met gegevensbescherming”). U zal dan niet meer kunnen deelnemen aan één van onze toekomstige studies.

Als u echter hebt deelgenomen aan een studie of een screening, kunnen we uw gegevens niet vernietigen, maar zullen we uw bestand deactiveren en geen contact meer met u opnemen.

Controle van niet-deelname aan andere klinische studies

De Klinische Onderzoekseenheid van Pfizer, Lenniksebaan 808, 1070 Anderlecht (Brussel) neemt deel aan het programma “Verified Clinical Trials LLC” (“VCT”).

De wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon voorziet in zijn artikel 32 de samenstelling van een federale databank met de lijst van deelnemers aan fase I-klinische studies.

Het doel van een dergelijke databank is ons te verzekeren dat de deelnemers niet gelijktijdig aan verschillende fase I-klinische studies deelnemen. Bovendien biedt dit systeem u meer bescherming en verbetert het de kwaliteit van de gegevens van de studie waaraan u deelneemt.

Om de correcte toepassing van de wet inzake experimenten op de menselijke persoon te garanderen en voorafgaand aan de samenstelling van de federale databank, hebben we beslist samen te werken met het bedrijf Verified Clinical Trials LLC (“VCT”), gevestigd op Franklin Avenue, Suite 150, Garden City, New York 11530, USA.

Dit bedrijf beheert de VCT-databank die al door verschillende fase I-klinische onderzoekseenheden in België, Duitsland, Nederland en de Verenigde Staten wordt gebruikt.

Verified Clinical Trials LLC (“VCT”) is een beveiligd systeem dat de reglementeringen inzake gegevensbescherming naleeft. Bovendien zijn deze gegevens alleen toegankelijk voor bevoegde instellingen die klinische studies uitvoeren. Uw persoonsgegevens worden gecodeerd op de VCT-server geplaatst en zullen maximum 50 jaar in gecodeerde vorm op de VCT-server in de Verenigde Staten worden bewaard.

We verstrekken VCT-server dus:

- Uw naam, voornaam, geboorteplaats en –datum, nationaliteit en geslacht.
- De begin- en de einddatum van de studie, de exclusieperiode tussen 2 studies en het aantal en type van de studies waaraan u deelneemt.

Het resultaat van de vergelijking met de bestaande gegevens op de VCT-server laat ons toe te bepalen of u aan een klinische studie mag deelnemen.

Uw persoonsgegevens zullen in de striktste vertrouwelijkheid worden verzameld en behandeld door Pfizer en VCT, in overeenstemming met de toepasselijke Europese en Belgische privacywetgeving, zoals eventueel van tijd tot tijd aangepast of herroepen en vervangen (gezamenlijk “privacywetten” genoemd), onder de verantwoordelijkheid van PFIZER NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel.

Uw persoonsgegevens kunnen toegankelijk zijn voor andere eenheden van PFIZER in de wereld, en PFIZER zal er altijd op toezien dat uw gegevens vertrouwelijk worden behandeld en beschermd volgens de striktste criteria van de Belgische wetgeving.

AKKOORDVERKLARING EN TOESTEMMING DEELNEMER	
Hoofdonderzoeker	Dr. Lien Van Eyck

1. Ik aanvaard uit vrije wil deel te nemen aan deze studie.
2. Ik heb een volledige uitleg gekregen van het personeel dat de studie leidt over de aard, het doel en de verwachte duur van de studie en wat van mij verwacht wordt. Ik ben ook op de hoogte gebracht van alle mogelijke bijwerkingen. Het informatieformulier dat ik heb gekregen, wordt bij dit formulier gevoegd en maakt er integraal deel van uit. Ik heb de studiearts op de hoogte gebracht van mijn medische voorgeschiedenis, de geneesmiddelen die ik mogelijk heb gebruikt en de studies waaraan ik mogelijk heb deelgenomen. Ik heb hiervoor het informatieblad met betrekking tot bovenvermelde studie gekregen.
3. Ik heb de gelegenheid gehad de studiearts vragen te stellen over alle aspecten van de studie en ik heb de gekregen adviezen en informatie goed begrepen.
4. Er is mij verteld dat er bloed wordt afgenomen om te testen op HIV, hepatitis B en C. Ik was eveneens op de hoogte gebracht dat er in de studie een bloedstaal zal worden afgenomen om biologische substanties, waaronder mijn genen, te onderzoeken, om ons te helpen meer te weten te komen over het onderzoeksgeneesmiddel. Pfizer bewaart het staal in een door Pfizer aangeduid gebouw gedurende maximaal 50 jaar. De onderzoeksresultaten worden niet aan mij of mijn arts overgemaakt.
5. Ik ben bereid alle tijdens de studie gegeven instructies op te volgen en gewetensvol samen te werken met de studiearts, hem/haar onmiddellijk op de hoogte te brengen indien ik één of andere wijziging van mijn gezondheid of welzijn of eender welke onverwachte of ongebruikelijke symptomen zou vaststellen
6. Ik verbind me ertoe aanwezig te zijn in de lokalen van de Pfizer Clinical Research Unit voor de volledige duur van de ziekenhuisopname en voor de ambulante bezoeken die in het kader van de studie voorzien zijn. Ik ben mij ervan bewust dat het niet naleven van deze verplichting mijn gezondheid zou kunnen schaden als ik een ongewenst effect zou vaststellen zonder onmiddellijk toegang te hebben tot de gepaste medische verzorging.
7. Ik zal geen bloed geven tijdens de studie, noch gedurende twee maanden vóór of na het einde van de studie.
8. Ik verbind me ertoe om de beperkingen van de studie na te leven, zoals ze zijn vermeld in het gedeelte "II. Aanvullende informatie" (pagina 14). Bij niet-naleving van deze verbintenissen bevestigd door de laboratoriumtests, kan ik uit de studie uitgesloten worden.
9. Ik begrijp dat mijn gegevens verzameld zullen worden tijdens mijn deelname aan de studie en dat de Onderzoeker en de Sponsor van de studie de vertrouwelijkheid van deze gegevens zullen garanderen.

Ik stem erin toe dat mijn persoonsgegevens behandeld worden zoals gespecificeerd in de paragraaf "Bescherming van uw persoonsgegevens" van het gedeelte "Aanvullende informatie over de bescherming [...] van de deelnemer [...]" (pagina 19). Ik stem er ook in toe dat deze gegevens overgebracht of verwerkt worden in andere landen dan België.

10. Hoewel mijn naam niet wordt vermeld in het studieverlag dat aan derden wordt overgemaakt, geef ik Pfizer uitdrukkelijk de toestemming om de resultaten van deze studie aan de bevoegde medische of farmaceutische instanties door te geven, zowel in België als in het buitenland, aan technische adviseurs die al of niet met de onderneming verbonden zijn, en om de resultaten te publiceren.

11. Ik heb goed begrepen dat ik vrij ben om de studie op gelijk welk moment te verlaten zonder mijn beslissing te moeten rechtvaardigen en zonder mijn wettelijke rechten te verliezen. Toch blijf ik in voorkomend geval recht hebben op alle behandelingen en controles die mijn toestand zou kunnen vereisen.
12. De onderneming die de studie leidt, bevestigt het volgende:
- i) Ik zal het bedrag ontvangen van **€4.087,00** (vierduizend zeventachtig euro) voor mijn deelname aan de volledige Deel A van de studie.

Ik zal het bedrag ontvangen van € 2.945,00 (tweeduizend negenhonderd vijfenveertig euro) voor mijn deelname aan de volledige Deel B van de studie.

Indien ik de studie moet verlaten om medische redenen door de studiearts bevonden als gerelateerd aan de studie, dan zal ik toch een volledige betaling van het bovenvermelde bedrag ontvangen voor mijn deelname.

Indien de studiearts me toelaat om de Eenheid vroeger te verlaten omdat al mijn studiebeoordelingen voltooid zijn voor de einddatum, zoals vermeld in de kalender van de studie die ik heb gekregen bij de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, dan zal ik een volledige betaling van het bovenvermelde bedrag ontvangen voor mijn deelname.

Indien ik mijn deelname stopzet omwille van andere medische redenen of andere overwegingen die niet gelinkt zijn aan mijn deelname aan de studie, dan zal ik een proportionele vergoeding ontvangen, in verhouding tot de duur van mijn deelname.

Als ik in de studie start op een later moment dan het begin van de studie, dan zal ik een proportionele vergoeding ontvangen, in verhouding tot de duur van mijn deelname.

Als er veranderingen worden aangebracht aan de oorspronkelijke kalender van de studie die ik heb gekregen bij de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, zal het bedrag van de vergoeding herzien worden, in verhouding tot de duur van deze nieuwe kalender.

Indien mijn deelname aan de studie wordt stopgezet omwille van het niet naleven van de beperkingen, dan zal ik uit de studie verwijderd worden en zal mijn vergoeding worden aangepast in verhouding tot de duur van mijn deelname.

Bovendien **zal ik een compensatie krijgen voor mijn verplaatsingskosten** (forfaitair bedrag), op basis van het adres waar ik gedomicilieerd ben en het aantal verplaatsingen.

- ii) De sponsor heeft een verzekering afgesloten om verwondingen of een verslechtering van mijn gezondheid of welzijn als rechtstreeks gevolg van mijn studiedeelname, te vergoeden.
13. Ik ben ingelicht over de doelen waarvoor mijn persoonsgegevens zullen worden verwerkt en/of doorgegeven in het kader van de studie en over mijn wettelijke rechten betreffende deze persoonsgegevens, zoals beschreven in het informatieblad voor de deelnemer.

C4541003-1001

Een fase 1-onderzoek naar meervoudige
oplopende doses PF-07258669 bij gezonde
volwassen deelnemers



Handtekeningen:

Voor akkoord, de deelnemer:

Voornaam en naam van de deelnemer in blokletters

Handtekening van de deelnemer

Datum Handtekening[§]

§ Deelnemer/onpartijdige getuige moeten persoonlijk hun handtekening dateren.

Persoon die de toestemming afneemt:

Ik bevestig dat ik de deelnemer mondeling de nodige informatie over de studie heb verstrekt en dat ik geen druk heb uitgeoefend opdat hij/zij aan de studie zou deelnemen. Ik bevestig ook dat ik hem/haar een door de deelnemer en mezelf ondertekend exemplaar van het informatie- en toestemmingsformulier heb overhandigd en dat ik bereid ben om op alle eventuele bijkomende vragen te beantwoorden. Ik verklaar te werken volgens de ethische principes vermeld in de "Verklaring van Helsinki" en in de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Voornaam en naam van de persoon die het toestemmingsgesprek superviseert

Handtekening van de persoon die het toestemmingsgesprek superviseert[†]

Datum handtekening

[†] De onderzoeker, of een voldoende gekwalificeerde en opgeleide persoon die door de onderzoeker is aangewezen om het geïnformeerde toestemmingsproces te superviseren, moet het document tekenen en dateren tijdens hetzelfde gesprek waarin de deelnemer het toestemmingsdocument tekent.

Toestemming van een deelnemer die niet kan lezen:

De studiedeelnemer heeft aangewezen dat hij/zij niet kan lezen. Een of meerdere leden van het studiepersoneel hebben het toestemmingsdocument voorgelezen aan de deelnemer, het besproken met de deelnemer en hebben de deelnemer de kans gegeven om vragen te stellen.

Voornaam en naam van de onpartijdige getuige in blokletters [‡]

Handtekening van de onpartijdige getuige

Datum handtekening[§]

Niet van toepassing (*Kruis dit vak aan als de handtekening van een onpartijdige getuige niet nodig is. Handtekening van een onpartijdige getuige is nodig als de deelnemer niet kan lezen.*)

§ Deelnemer/ onpartijdige getuige moeten persoonlijk hun handtekening dateren.

[‡] Onpartijdige getuige: Een persoon, onafhankelijk van de studie, die niet oneerlijk beïnvloed kan worden door de mensen betrokken bij de studie, die aanwezig is bij het geïnformeerde toestemmingsproces indien de deelnemer niet kan lezen, en die het geïnformeerde toestemmingsdocument en andere geschreven informatie die aan de deelnemer wordt gegeven voorleest. Zie 'Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance'.

ADDENDUM IN VERBAND MET GEGEVENSBESCHERMING

Inhoud

A. Welke persoonsgegevens kunnen we over u verzamelen tijdens dit onderzoek?	26
B. Wie zal mijn persoonsgegevens gebruiken, hoe kunnen zij deze gebruiken en waar zullen deze worden bewaard?	26
C. Wat gebeurt er met mijn persoonsgegevens die buiten het onderzoekscentrum verstuurd worden?	27
D. Hoe worden mijn biologische stalen en beelden behandeld?	29
E. Kunnen mijn persoonsgegevens gebruikt worden voor ander onderzoek?	29
F. Hoe worden mijn persoonsgegevens beschermd wanneer deze worden overgedragen van het onderzoekscentrum aan de Sponsor?	30
G. Wat zijn mijn rechten op gegevensbescherming? Met wie kan ik contact opnemen over deze rechten of bij twijfels of klachten?	30
H. Wat gebeurt er als ik niet wil doorgaan met de studie?	31

Dit **Addendum in verband met gegevensbescherming** beschrijft hoe wij uw persoonsgegevens verzamelen, gebruiken en delen. Het beschrijft ook uw rechten als betrokkene van wie de persoonsgegevens verzameld en verwerkt zijn. Uw persoonsgegevens zullen verwerkt worden overeenkomstig met de Algemene Verordening Gegevensbescherming en de Belgische Wet van 30 juli 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens.

A. Welke persoonsgegevens kunnen we over u verzamelen tijdens dit onderzoek?

Het onderzoeksteam en anderen die u helpen bij studie-gerelateerde zorg zullen informatie over u (persoonsgegevens) verzamelen in het kader van deze studie. Van deze persoonsgegevens zijn sommige gegevens gevoelig. Deze gegevens omvatten onder meer:

- **De informatie waarmee men u rechtstreeks kan identificeren** zoals uw naam, adres, telefoonnummer, e-mailadres, geboortedatum en –plaats en identiteitskaartnummer.
- **Uw bankinformatie.**
- **Indien u ermee instemt, de gegevens van uw huisarts.**
- **Gevoelige persoonsgegevens** zoals uw medische voorgeschiedenis, gegevens uit dit onderzoek (inclusief de resultaten van testen en procedures), demografische gegevens (bijvoorbeeld, leeftijd en geslacht) en andere gevoelige informatie die nodig is voor dit onderzoek zoals etnische afkomst, genetica, seksuele oriëntatie, HIV/AIDS, tuberculose, en dieetvoorkeuren.
- **Gegevens van tests en analyses van biologische stalen** (zoals bloed of urine) **en beeldvorming** (zoals röntgenfoto's, CT-scans en medische foto's). Dit kan ook genetische informatie omvatten.
- **Gegevens die afkomstig zijn van elektronische apparaten** als u de toestemmingsprocedure voltooit met behulp van de eConsent-tablet of als u een mobiele applicatie of andere digitale tool tijdens het onderzoek gebruikt. Deze informatie omvat onder meer gegevens over uw gebruik van de eConsent-tablet, applicatie of tool, zoals de tijd die nodig is om het toestemmingsproces te voltooien, het aantal keren dat u tussen pagina's scrolt of op items met hyperlink klikt, uw elektronische handtekening. Mobiele applicaties en andere digitale hulpmiddelen die in het onderzoek worden gebruikt, kunnen hun eigen privacybeleid hebben. Deze beleidslijnen bieden aanvullende informatie over de gegevensverwerking die door de digitale hulpmiddelen worden uitgevoerd.

B. Wie zal mijn persoonsgegevens gebruiken, hoe kunnen zij deze gebruiken en waar zullen deze worden bewaard?

Alle persoonsgegevens die tijdens dit onderzoek over u worden verzameld, zal door het onderzoeksteam in uw onderzoekscentrum worden bewaard. Het onderzoeksteam moet uw persoonlijke gegevens confidentieel houden.

Uw persoonsgegevens zullen geraadpleegd worden door:

- De studiearts en de andere leden van het onderzoeksteam;
- De Sponsor en zijn vertegenwoordigers (met inbegrip van zijn gelieerde bedrijven);
- Mensen of organisaties die diensten leveren voor of samenwerken met de Sponsor;
- Organisaties die alle of een deel van de zaken of rechten van de Sponsor op het product dat wordt onderzocht, eventueel verwerven;
- De overheid of regelgevende instanties (inclusief die in andere landen); en
- Institutionele toezichtcommissie(s) (Institutional Review Boards - IRB) of onafhankelijke Ethische Comité(s) (Independent Ethics Committees - IEC) die toezicht houden op dit onderzoek.

De hierboven genoemde personen en groepen zullen uw persoonsgegevens gebruiken om dit onderzoek uit te voeren en om te voldoen aan wettelijke of regelgevende vereisten, onder meer om:

- te bepalen of u in aanmerking komt voor deze studie;
- u te vergoeden, voor uw tijd, moeite en bepaalde onkosten in verband met uw deelname;
- te controleren of de studie correct wordt uitgevoerd en dat de onderzoeksgegevens nauwkeurig zijn;
- vragen te beantwoorden van IRB(s), IEC(s) of van overheids- of regelgevende instanties;
- uw gebruik van de elektronische apparatuur in het onderzoek te beoordelen, bijvoorbeeld, om te bepalen hoeveel tijd u nodig heeft om een eventuele eConsentmodule die gebruikt wordt in de studie te voltooien en uw begrip van het eConsentproces;
- contact met u op te nemen tijdens en na de studie (indien nodig);
- uw gezondheidstoestand op te volgen, met inbegrip van het gebruik van openbaar beschikbare bronnen in het geval dat het onderzoeksteam niet in staat zou zijn om met u contact op te nemen aan de hand van de informatie in uw dossier;
- uw vitale belangen en/of de belangen van uw zwangere partner te beschermen (bijvoorbeeld, in een kritieke medische situatie, zoals het verstrekken van informatie aan een spoedafdeling van een ziekenhuis waar u wordt behandeld); en
- te reageren op uw verzoeken voor bescherming van persoonsgegevens (indien van toepassing).

Het onderzoekscentrum zal uw persoonsgegevens bewaren gedurende de periode die nodig is voor de doeleinden beschreven in het (de) toestemmingsformulier(en), wat kan oplopen tot 25 jaar na het einde van het onderzoek.

Als u ons persoonsgegevens bezorgt van iemand anders (bijvoorbeeld, een contactpersoon of details van uw familiale medische voorgeschiedenis) dan moet u deze persoon op de hoogte brengen dat u ons deze gegevens hebt bezorgd. We zullen enkel gebruik maken van dergelijke persoonsgegevens in overeenstemming met deze geïnformeerde toestemming en de toepasselijke wetgeving.

C. Wat gebeurt er met mijn persoonsgegevens die buiten het onderzoekscentrum verstuurd worden?

Voordat het onderzoeksteam uw persoonsgegevens buiten het onderzoekscentrum verstuurd, zal het onderzoekscentrum uw naam vervangen door een unieke code en alle informatie waarmee men u rechtstreeks kan identificeren verwijderen. We noemen dit "**Gecodeerde informatie.**" Het onderzoekscentrum bewaart de link tussen de unieke code en uw persoonsgegevens vertrouwelijk en de Sponsor zal geen toegang hebben tot die link. De werknemers en vertegenwoordigers van de

Sponsor moeten uw Gecodeerde informatie beschermen en zullen niet proberen om u opnieuw te identificeren.

Uw Gecodeerde informatie zal worden gebruikt door de volgende:

- De Sponsor en zijn vertegenwoordigers (met inbegrip van zijn gelieerde bedrijven);
- Mensen en/of organisaties die diensten leveren voor of samenwerken met de Sponsor;
- Organisaties die alle of een deel van de zaken of rechten van de Sponsor op het product dat wordt onderzocht, eventueel verwerven;
- Andere onderzoekers;
- Het IRB of IEC die het onderzoek heeft goedgekeurd;
- De overheid of regelgevende instanties, indien nodig.

De bovenstaande partijen kunnen uw persoonsgegevens gebruiken voor de volgende doeleinden:

- **Het uitvoeren van de studie**, waaronder:
 - Het onderzoeken van uw reactie op PF-07258669;
 - Inzicht krijgen in de studie en de onderzoeksresultaten; en
 - Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van PF-07258669.
- **Naleving van wettelijke en regelgevende verplichtingen** zoals:
 - Ervoor zorgen dat de studie wordt uitgevoerd overeenkomstig de goede klinische praktijk;
 - Het maken van verplichte openbaarmakingen aan de IRB(s), IEC(s), of overheids- of regelgevende instanties;
 - Het aanvragen van een handelsvergunning bij de overheid of regelgevende instanties voor PF-07258669 (deze overheid of regelgevende instanties kunnen uw Gecodeerde informatie aan andere onderzoekers vrijgeven voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek); en
 - Het delen van onderzoeksgegevens met andere onderzoekers die niet aan de Sponsor of het onderzoeksteam zijn gelieerd (inclusief via publicatie op het internet of op andere media. Gegevens die u direct kunnen identificeren worden echter niet beschikbaar gesteld aan andere onderzoekers).
- **Het publiceren van samenvattingen van de resultaten van de studie** in medische tijdschriften, op het internet of op educatieve vergaderingen van andere onderzoekers. U wordt niet rechtstreeks geïdentificeerd in publicaties of verslagen van de studie. Maar sommige vertegenwoordigers van tijdschriften hebben toegang nodig tot uw Gecodeerde informatie om de onderzoeksresultaten te controleren en ervoor te zorgen dat de studie voldoet aan de kwaliteitsnormen van het tijdschrift. Tijdschriften kunnen ook vereisen dat genetische en andere informatie uit de studie die u niet rechtstreeks identificeert, aan andere onderzoekers beschikbaar wordt gesteld voor verdere onderzoeksprojecten.
- **Het verbeteren van de kwaliteit, opzet en veiligheid** van deze studie en andere wetenschappelijke onderzoeken.

De Sponsor zal uw Gecodeerde informatie bewaren voor de periode die nodig is voor de doeleinden beschreven in het (de) toestemmingsformulier(en). Deze periode kan oplopen tot 25 jaar na het einde van de studie.

D. Hoe worden mijn biologische stalen en beelden behandeld?

Als tijdens de studie biologische stalen of beelden van u worden genomen, zullen deze stalen en beelden op dezelfde wijze worden behandeld als uw Gecodeerde informatie. Alle stalen worden behandeld zoals vereist door de wet. In sommige gevallen is het mogelijk dat het onderzoekscentrum niet in staat is om informatie die u zou kunnen identificeren te verwijderen van beeldmateriaal alvorens deze beelden naar de Sponsor en zijn vertegenwoordigers te sturen.

E. Kunnen mijn persoonsgegevens gebruikt worden voor ander onderzoek?

Uw Gecodeerde informatie kan worden gebruikt om wetenschappelijk onderzoek en de volksgezondheid te bevorderen, in andere projecten die in de toekomst zullen plaatsvinden. Op dit moment kennen we de specifieke details van deze toekomstige onderzoeksprojecten niet. Als uw biologische stalen worden verzameld, zullen deze stalen samen met hun bijbehorende gegevens echter alleen worden gebruikt voor ander onderzoek als u akkoord gaat met de bijkomende toestemmingsaanvraag.

Dit ander onderzoek kan worden uitgevoerd (1) in combinatie met gegevens uit **andere bronnen**, (2) voor **aanvullende wetenschappelijke doeleinden** buiten de doelstellingen van deze studie, en (3) onderworpen zijn aan **specifieke voorzorgsmaatregelen**.

- **Andere bronnen:** Gecodeerde informatie mag niet worden gecombineerd met gegevens uit andere bronnen die buiten het typische onderzoekskader worden bekomen. Deze bronnen zijn onder andere: gecodeerde elektronische patiëntendossiers, claims en medische kosten en betalingsgegevens of databases, product- en ziekteregisters, gegevens die zijn verzameld via uw telefoon, tablet of andere apparaten en mobiele applicaties, sociale media, farmaceutische gegevens, biobanken of programma's inzake patiëntbetrokkenheid.
- **Aanvullend wetenschappelijk onderzoek:** Gecodeerde informatie kan worden gebruikt voor het maken van nieuwe geneesmiddelen, hulpmiddelen, diagnostische producten, instrumenten en/of andere therapieën voor de behandeling van ziekten en voor toekomstig onderzoek. Het kan ook gebruikt worden voor het informeren over de waarde, kosteneffectiviteit en prijsstelling, en voor het optimaliseren van de toegang tot geneesmiddelen.
- **Specifieke voorzorgsmaatregelen** zullen worden genomen ter bescherming van uw Gecodeerde informatie, waaronder:
 - Beperkte toegang tot Gecodeerde informatie tot specifieke personen die een verbintenis aangegaan zijn om deze informatie vertrouwelijk te houden en aan wie zal worden verboden om te proberen om uw Gecodeerde informatie opnieuw te identificeren.
 - Gebruik van beveiligingsmaatregelen om beschadiging, verlies en onbevoegde toegang tot de gegevens te vermijden.
 - Het anonimiseren van de gegevens door het verwijderen van en/of vervangen van informatie in de Gecodeerde informatie en/of vernietigen van de link naar de Gecodeerde informatie.
 - Het beoordelen van de gegevensbeschermingssystemen om privacy risico's die gepaard gaan met elk aanvullend wetenschappelijk onderzoeksdoeleinde, indien die er zijn, te identificeren en te beperken.
 - Wanneer wettelijk verplicht, controleren dat het wetenschappelijke onderzoek de goedkeuring heeft verkregen van IEC's, IRB's of andere soortgelijke beoordelingsgroepen.

F. Hoe worden mijn persoonsgegevens beschermd wanneer deze worden overgedragen van het onderzoekscentrum aan de Sponsor?

Uw persoonsgegevens zullen worden behandeld in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving inzake gegevensbescherming. De Sponsor en Pfizer Klinische Onderzoekseenheid (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU), deel van Pfizer NV, zijn de gegevens beheerders van uw persoonsgegevens. De PCRU zal verantwoordelijk zijn voor de verwerking van uw persoonsgegevens en de Sponsor zal verantwoordelijk zijn voor de verwerking van uw Gecodeerde informatie.

Sommige mensen die gebruik maken van uw persoonsgegevens, inclusief uw Gecodeerde informatie, kunnen zich bevinden in andere landen dan deze van de Europese Unie (EU) en deze van de Europese Economisch Regio (EER) waaronder de Verenigde Staten. De wetten rond bescherming van persoonsgegevens kunnen in deze landen verschillend zijn. De Europese Commissie heeft geoordeeld dat sommige van deze landen een adequaat niveau van gegevensbescherming bieden (de volledige lijst van deze landen is beschikbaar op de volgende website https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/adequacy-decisions_nl).

De Sponsor en mensen die voor de Sponsor werken, zullen stappen ondernemen om de vertrouwelijkheid van uw persoonsgegevens te bewaren. Als uw persoonsgegevens door de Sponsor worden overgedragen van de EU, EER en/of Zwitserland naar andere landen waarvan de Europese Commissie nog niet van mening is dat deze voldoen aan de vereisten voor bescherming van persoonsgegevens, heeft de Sponsor standaardovereenkomsten met de EU-regels voor gegevensoverdracht aangegaan om uw persoonsgegevens te beschermen. Neem contact op met uw onderzoeksteam om een kopie van deze standaardovereenkomsten voor gegevensoverdracht te bekomen.

G. Wat zijn mijn rechten op gegevensbescherming? Met wie kan ik contact opnemen over deze rechten of bij twijfels of klachten?

Als u gebruik wenst te maken van de rechten die hieronder worden beschreven, of zich zorgen maakt over hoe uw persoonsgegevens worden verwerkt, neem dan contact op met de PCRU en niet met de studie Sponsor. De Sponsor zal niet weten wie u bent (bij naam) omdat de Sponsor gewoonlijk alleen over uw Gecodeerde informatie beschikt, die niet uw naam of andere informatie bevat waarmee u eenvoudig kunt worden herkend. U kan de PCRU, de vertegenwoordiger van het onderzoeksteam of de Data Privacy Steward van de PCRU, contacteren op het volgende adres: Dienst rekrutering, Pfizer Clinical Research Unit, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel, Tel.: 0800/99.256 of +32 2/556.70.02; E-mail: werespectyourprivacy@pfizer.com.

- U hebt het recht om uw persoonsgegevens te raadplegen, die door het onderzoeksteam worden bewaard. Om de integriteit van het onderzoek te vrijwaren, zult u niet in staat zijn om sommige gegevens in te zien tot na afloop van het onderzoek.
- U hebt het recht om uw persoonsgegevens te corrigeren of bij te werken.
- U hebt het recht om het verzamelen en het gebruik van uw persoonsgegevens onder bepaalde omstandigheden te beperken (bijvoorbeeld, als de informatie onnauwkeurig is).
- U hebt het recht om uw persoonsgegevens in een gestructureerde, gangbare en machineleesbare vorm (bijvoorbeeld in een leesbaar elektronisch tekstbestand of tabel) te bekomen voor uw eigen doeleinden of om deze aan anderen te geven. *U heeft niet het recht om uw persoonsgegevens te ontvangen die zijn gebruikt voor doeleinden van maatschappelijk belang (bijvoorbeeld, voor het melden van uitbraken van ziekte aan functionarissen in de*

volksgezondheid) of in de uitoefening van de officiële bevoegdheid toegekend aan de Sponsor of PCRU (bijvoorbeeld, het reageren op verzoeken om informatie van overheidsinstellingen of bewaken van de veiligheid van geneesmiddelen).

- U hebt het recht om de verwijdering van uw persoonsgegevens te vragen als u niet meer deelneemt aan de studie en u uw toestemming voor verwerking van uw persoonsgegevens ingetrokken heeft, zoals beschreven in dit document. *Er zijn echter beperkingen op de mogelijkheid van uitvoering van een verzoek om uw persoonsgegevens te verwijderen. Sommige of alle persoonsgegevens mogen worden bewaard en gebruikt indien verwijdering ervan de studie ernstig zou schaden (bijvoorbeeld, indien de verwijdering van invloed kan zijn op de consistentie van de resultaten van de studie) of als uw persoonsgegevens nodig zijn om te voldoen aan wettelijke vereisten.*
- U hebt het recht een klacht in te dienen bij de autoriteit voor gegevensbescherming:

Gegevensbeschermingsautoriteit

Drukpersstraat 35, 1000 Brussel

Tel.: +32 (0)2 274 48 00

Fax: +32 (0)2 274 48 35

E-mail: contact@apd-gba.be

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

H. Wat gebeurt er als ik niet wil doorgaan met de studie?

Zoals aangegeven in het voorafgaande toestemmingsdocument, bent u vrij om op eender welk moment te stoppen met uw deelname aan deze studie door dit aan het onderzoeksteam te vertellen.

Als u uw deelname aan de studie stopzet en u het niet aan het onderzoeksteam vertelt, kan uw contactinformatie door het onderzoeksteam worden gebruikt om met u contact op te nemen en om te controleren of u uw studiedeelname verder wilt zetten. Als het onderzoeksteam u niet kan bereiken, kan de Sponsor gebruik maken van publiek beschikbare gegevens over uw gezondheid om toezicht te houden op de veiligheid op lange termijn van het onderzoeksgeneesmiddel. Dat gebeurt alleen als dat bij wet toegestaan is.

Als u stopt met deelname aan de studie maar uw toestemming voor de verwerking van uw persoonsgegevens niet intrekt, zullen uw persoonsgegevens verder worden gebruikt in overeenstemming met dit document en de toepasselijke wetgeving.

Als u besluit om uw toestemming in te trekken:

- Zult u niet langer aan de studie kunnen deelnemen.
- Zal er geen nieuwe informatie over u of stalen van u door het onderzoeksteam worden verzameld of verkregen.
- Kan het onderzoeksteam mogelijk nog steeds eventuele bijwerkingen van het geneesmiddel bestudeerd in de studie die u mogelijk heeft gehad als gevolg van uw deelname aan de studie moeten melden.
- Worden uw persoonsgegevens, met inbegrip van de Gecodeerde informatie die al werd verzameld op het moment van de terugtrekking van uw toestemming, bewaard en gebruikt door de Sponsor om de integriteit van de studie te garanderen, de veiligheidseffecten van PF-07258669 te bepalen, om te voldoen aan wettelijke of regelgevende vereisten, en/of voor andere doeleinden toegestaan onder de toepasselijke wetgeving inzake gegevensbescherming.

- Zullen uw persoonsgegevens, waaronder uw Gecodeerde gegevens, niet worden gebruikt voor verder wetenschappelijk onderzoek. Als uw persoonsgegevens echter geanonimiseerd zijn, zodat de gegevens u niet persoonlijk identificeren, kunnen deze gegevens gebruikt worden voor verder wetenschappelijk onderzoek (zoals beschreven in deel E van dit document), zoals toegestaan door de toepasselijke wetgeving; en
- Zullen de biologische stalen die zijn verzameld maar nog niet zijn geanalyseerd, niet meer gebruikt worden, tenzij toegestaan of vereist door de geldende wetgeving.

U hebt het bijkomende recht om te verzoeken dat alle resterende stalen die van u genomen zijn als onderdeel van de studie, worden vernietigd. U kunt dit recht uitoefenen door aan het onderzoeksteam te melden dat u uw stalen wilt laten vernietigen. Het onderzoeksteam zal dan uw gecodeerd verzoek aan de Sponsor overmaken. In sommige landen kan de lokale wet- of regelgeving vereisen dat uw stalen worden vernietigd of geanonimiseerd als u zich uit de studie terugtrekt, ongeacht of u een dergelijk verzoek indient.

Wij kunnen echter de vernietiging van alle stalen niet garanderen omdat sommige of de stalen niet langer met u in verband kunnen worden gebracht, ze kunnen totaal opgebruikt zijn, of ze kunnen zijn vrijgegeven aan een derde partij. In die gevallen zou het onmogelijk zijn om uw biologische stalen en alle gerelateerde gegevens te verwijderen en te vernietigen.