



## Feuille d'information pour les participantes à l'étude PCAN001:

### Essai clinique de Phase I randomisé et contrôlé par placebo d'un vaccin anti-*Candida* de formulation virosomique (PEV7) administré par voie vaginale ou intramusculaire à des volontaires adultes en bonne santé

Si vous avez des questions au sujet de cette feuille d'information, veuillez s'il vous plaît contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr P.-A. BART.

Investigateur Principal: Prof. G. Pantaleo  
Médecin responsable de l'étude: Dr P.-A. Bart  
En collaboration avec le Prof. Patrick Hohlfeld et le Dr Chahin Ahtari du Département de gynécologie-obstétrique et Génétique médicale (DGOG) du CHUV.  
Promoteur: Pevion Biotech Ltd.  
Numéro de Protocole: PCAN001, version 1.3 datée du 24.07.2010  
Date de la feuille d'information: version 1.4 du 01.10.2010

**Madame,**

Vous êtes invitée à participer à une étude clinique dont la réalisation a été autorisée par la Commission d'Éthique indépendante de la faculté de biologie et de médecine de l'université de Lausanne et par l'institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

Avant de vous décider, il est important que vous compreniez les buts de l'étude et ce que votre engagement implique. Prenez s'il vous plaît le temps de lire les informations ci-après et n'hésitez pas à poser des questions au médecin responsable de l'étude, si quelque chose n'est pas clair ou si vous désirez des informations complémentaires. Prenez le temps nécessaire pour décider si oui ou non vous souhaitez participer à l'étude.

#### 1. Introduction

Les levures de la famille *Candida* sont des microorganismes que l'on trouve naturellement sur la peau et sur les muqueuses intestinales et vaginales, et qui ne causent la plupart du temps pas d'infection. Lors de perturbations de l'état de santé (par exemple lors d'un changement hormonal lié à la grossesse ou à l'allaitement ou lors de la prise d'un traitement par antibiotiques ou par chimiothérapie), *Candida* peut sortir de son état dormant, proliférer, et causer des infections appelées candidoses. La fréquence des candidoses a décuplé en vingt ans. L'une des infections les plus fréquentes causées par *Candida* est la vulvovaginite candidosique, plus communément appelée mycose vaginale. Il s'agit d'une inflammation du vagin qui affecte environ 75% des femmes durant leur vie. Parmi les femmes infectées, 5% d'entre elles souffrent d'une mycose vaginale chronique difficilement traitable et qui ne disparaîtra définitivement qu'à la ménopause. Ces patientes souffrent en général d'au moins 4 «attaques» par année et sont traitées avec des antifongiques pendant plusieurs mois. A ce jour, il n'existe pas de vaccin pour la prévention et le traitement de cette infection. Un traitement oral long et coûteux est nécessaire et peut conduire à des effets secondaires graves sur le fonctionnement du foie ou des reins. De plus, des études

récentes ont démontré l'apparition de souches *Candida* résistantes aux antifongiques. Il est dès lors clair que de nouvelles stratégies de prévention des infections à *Candida*, dont la mise au point d'un vaccin, doivent être développées.

## 2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est double. Tout d'abord, il s'agit de déterminer la tolérance et la sûreté du vaccin *anti-Candida* PEV7 administré par voie intramusculaire -à doses croissantes -ou par voie intra vaginale. D'autre part, il s'agit d'évaluer si des réponses immunitaires contre *Candida* sont induites par l'administration des vaccins et quelle voie d'administration est la mieux tolérée et induit les meilleures réponses immunitaires. Cette étude sera menée par l'équipe médicale du Centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie (VIC), au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), en collaboration avec les Drs. Patrick Hohlfeld et Chahin Ahtari du Département de Gynécologie-Obstétrique et Génétique médicale (DGOG) du CHUV.

## 3. Quel est le principe du vaccin anti-*Candida* étudié et pourquoi deux voies d'administration?

Le vaccin testé contient une forme inactivée de la protéine Sap2, sécrétée par *Candida* et identifiée comme étant le principal facteur de virulence dans les infections à *Candida*. Pevion Biotech, en collaboration avec le Département des Maladies Infectieuses et Immuno-dépendentes de "l'Istituto Superiore di Sanità" à Rome, Italie (département faisant partie intégrante du Service National de Santé d'Italie) a ainsi développé un vaccin basé sur l'utilisation d'une forme inactivée de Sap2, rSap2. Ce vaccin induit une réponse du corps humain contre cette protéine et permet ainsi le traitement et la prévention de la mycose vaginale. Cette protéine est fixée à la surface de virosomes utilisés comme véhicules pour « transporter » la protéine dans l'organisme, dans le but d'induire une réponse immunitaire ciblée contre *Candida*. Les virosomes sont des vésicules synthétisées à partir de composants dénaturés du virus de la grippe reconstitués en laboratoire ; ils sont déjà utilisés chez l'Homme depuis de nombreuses années dans un vaccin contre la grippe ainsi que dans un vaccin contre l'hépatite A et ils se sont avérés sûrs et efficaces.

**Aucune infection par les agents pathogènes de la grippe ou de la levure *Candida* n'est possible du fait de la vaccination.**

Cette étude consistera à évaluer la capacité du vaccin anti-*Candida* développé par Pevion Biotech à induire les deux types de réponses immunitaires essentielles à l'élimination de la levure *Candida* chez les personnes infectées. Ces deux types de réponse sont d'une part la réponse immunitaire cellulaire (réponse de l'organisme via une population spécifique de globules blancs, les lymphocytes T CD4), et d'autre part la réponse humorale (via la production d'anticorps).

Le vaccin de cette étude sera administré pour la première fois à des femmes, par deux voies différentes : par injection intramusculaire ou par administration intra vaginale (capsules contenant le vaccin) afin d'observer les éventuelles différences des réponses immunitaires induites et afin de trouver le moyen le mieux toléré et le plus efficace pour induire une réponse immunitaire protectrice contre *Candida*.

## 4. Produits testés

Lors de cette étude, vous êtes susceptible de recevoir :

- Soit le vaccin PEV7B en injection intramusculaire dosé à 10 µg de rSap2 ;
- Soit le vaccin PEV7B en injection intramusculaire dosé à 50 µg de rSap2 ;
- Soit le vaccin PEV7C en application intra vaginale (capsules contenant 20 µg de rSap2) ;
- Soit un placebo en application intra vaginale (capsules sans rSap2, ne contenant que des excipients, essentiellement du lactose).

Le placebo sert de contrôle pour vérifier que les effets observés sur le système immunitaire sont bien spécifiques au vaccin lors de l'administration intra vaginale.

## 5. Qui peut participer?

48 femmes en bonne santé âgées de 18 à 45 ans seront recrutées pour cette étude.

Les participantes devront consentir de leur plein gré à participer à l'étude et le certifier en signant un formulaire de consentement. Les participantes devront également être sous contraception hormonale orale afin d'avoir des cycles réguliers (les pilules à base de progestérone uniquement ne sont pas adéquates) et utiliser des préservatifs (sans spermicide) afin d'exclure tout risque de grossesse pendant l'étude. Elles devront également remplir tous les critères d'inclusion, être disposées à venir à toutes les visites, et ne répondre à aucun critère d'exclusion de l'étude. Ces critères seront explicités aux volontaires et passés en revue par le médecin responsable de l'étude avant l'enrôlement. Certains composants des virosomes étant cultivés sur des embryons de poulet, **les volontaires ne doivent pas être allergiques aux œufs ni aux protéines de poulet.**

## 6. Déroulement de l'étude

Après la séance d'information au Département de Gynécologie, si vous souhaitez participer, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement. Une visite médicale de sélection (screening) sera organisée pour vérifier tous les critères d'inclusion et d'exclusion du protocole. Cette visite comprend des tests sanguins, dont les tests de dépistage du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C et un test de grossesse. Des examens gynécologiques seront également pratiqués, dont un frottis du col et des analyses permettant de vérifier que vous ne souffrez pas d'une vaginose bactérienne ou toute autre infection gynécologique. Vous ne pourrez participer à l'étude que si ces tests sont négatifs.

Si vous remplissez l'ensemble des critères de participation, que vous souhaitez participer, et êtes prête à venir au Département de Gynécologie (et au Centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie, pour les vaccinations intramusculaires) pour toutes les visites que comprend l'étude, vous pourrez être enrôlée dans l'étude.

Les 12 premières femmes à être incluses dans l'étude (groupe 1) ont reçu 3 injections intramusculaires du vaccin PEV7B à la dose la plus faible de rSap2 (10 µg). Si aucun problème de sécurité et de tolérance n'intervient 14 jours après la dernière vaccination du groupe 1 (jour 70), les 12 volontaires suivantes pourront être enrôlées dans le groupe 2. Elles recevront 3 injections intramusculaires du vaccin PEV7B à une dose plus élevée de rSap2 (50 µg).

Les volontaires des groupes 3 et 4 (vaccinations intra vaginales) seront enrôlées ultérieurement et réparties de manière aléatoire dans les groupes 3 et 4. Cela implique que pour les groupes 3 et 4 vous ne saurez pas si vous recevez le vaccin ou un placebo par voie intra vaginale.

### **Groupes 1 et 2 : injection intramusculaire**

**Les 3 vaccinations** auront lieu aux jours **0, 28, et 56** de l'étude. Le début de la visite s'effectuera au Département de Gynécologie, puis les vaccinations auront lieu au VIC. Pour des raisons de sécurité, vous resterez sous observation au VIC pendant 30 minutes après la vaccination, puis vous recevrez un questionnaire où vous devrez inscrire vos symptômes pendant 7 jours après chaque vaccination ainsi qu'un thermomètre et une règle. Le questionnaire rempli devra être rapporté au médecin lors de la visite suivant la vaccination (7 jours après chaque vaccination, vous vous rendrez au CHUV pour une visite médicale avec un gynécologue).

Une prise de sang vous sera faite lors de la visite d'entrée (screening) et lors de chaque visite de suivi (7 jours après chaque vaccination, et 14 jours après la deuxième et troisième vaccinations), afin de déterminer d'éventuels écarts avec les résultats d'analyses pratiquées sur vous lors du screening.

Du sang vous sera également prélevé avant la première, la deuxième et la troisième vaccination, ainsi que 7 jours après la première vaccination et 14 jours après la deuxième et la troisième vaccination afin de déterminer votre réponse immunitaire au vaccin. Un contrôle sanguin de routine et des analyses immunologiques sont également prévus à la semaine 20 de l'étude, soit 5 mois

après la première vaccination. Des prises de sang et prélèvements vaginaux afin de faire des analyses immunologiques seront encore effectués 7 mois et 15 mois après la première vaccination.

Vous vous rendrez en tout **treize fois** au CHUV au cours de cette étude.

### **Groupes 3 (PEV7C) et 4 (placebo) : administration intravaginale**

**Les 9 vaccinations** auront lieu une fois par semaine pendant 3 mois (aux jours **0, 7 et 14** le premier mois ; aux jours **28, 35 et 42** le deuxième mois ; aux jours **56, 63 et 70** le troisième mois). Les vaccinations commenceront une semaine jour pour jour après le premier jour des dernières règles.

Pour des raisons de sécurité, vous resterez sous observation au CHUV pendant 30 minutes après la vaccination, puis vous recevrez un questionnaire où vous devrez reporter votre température et vos symptômes pendant 7 jours après chaque vaccination. Pour ce faire, un thermomètre et si nécessaire un miroir vous seront fournis. Le questionnaire rempli devra être rapporté au médecin lors de la visite de vaccination suivante, sauf après les vaccinations des jours 14, 42 et 70, où vous enverrez le questionnaire par courrier au VIC au moyen d'une enveloppe préaffranchie qui vous sera remise. 14, 28, 84, 182 et 364 jours après la dernière vaccination (qui a lieu au jour 70), vous vous rendrez au CHUV pour une visite médicale et un examen gynécologique. Lors de chaque visite, du sang vous sera prélevé pour les analyses de sûreté et immunologiques. Un échantillon des sécrétions vaginales vous sera prélevé avant la première vaccination et après les vaccinations des jours 14, 28, 42, 56, 70, ainsi qu'aux jours 84, 98 et 154 de l'étude.

Vous vous rendrez en tout **quinze fois** au CHUV au cours de cette étude.

### **Durée des visites**

La visite d'entrée durera environ 1h30, les visites de vaccination dureront approximativement 2 heures chacune et les visites de suivi dureront 30 à 45 minutes.

## **7. Echantillons sanguins et vaginaux**

Des échantillons de sang vous seront prélevés régulièrement tout au long de l'étude pour s'assurer que les vaccinations n'ont provoqué aucun effet secondaire sur votre formule sanguine (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ni sur vos fonctions rénale et hépatique. D'autres analyses de laboratoire seront également effectuées pour voir si la vaccination a induit une réponse de votre système immunitaire contre la protéine rSap2.

Au total, une quantité de 660 ml de sang vous sera prélevée sur la durée de l'étude (60 semaines) si vous faites partie des groupes 1 et 2, et une quantité de 730 ml de sang vous sera prélevée sur la durée de l'étude (62 semaines) si vous faites partie des groupes 3 et 4. La quantité de sang prélevé par prise de sang sera au maximum de 65 mL.

Des échantillons des sécrétions vaginales seront également prélevés au moyen de petites éponges insérées quelques minutes dans le vagin par le médecin gynécologue afin de mesurer la réponse immunitaire locale. Cette procédure est indolore et sans risque. Si vous y consentez, les échantillons biologiques prélevés sur vous dans le cadre des tests immunologiques de la présente étude seront conservés auprès de Pevion Biotech pour une durée de 10 ans au maximum, période après laquelle ils seront détruits. Ils ne seront utilisés qu'aux fins scientifiques décrites ci-dessus, à l'exclusion de toute exploitation commerciale.

Toute utilisation poursuivant d'autres buts de recherche fera l'objet d'une nouvelle information spécifique et d'une nouvelle demande de consentement de votre part. En outre, vous pourrez en tout temps exiger la destruction de ces échantillons.

## 8. Prévention de grossesse pour les participantes

Lors de l'évaluation des critères de participation (screening), un test de grossesse sanguin sera réalisé auprès des volontaires. Vous pourrez participer à cette étude uniquement si ce test est négatif, si vous n'avez pas de désir de grossesse, et si vous prenez une contraception hormonale orale pendant toute la durée de l'étude (dès la visite de sélection). Un test de grossesse urinaire sera également réalisé avant chaque vaccination, et la vaccination ne sera effectuée que si le résultat de ce test est négatif.

Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant l'étude, **vous devez immédiatement en informer le médecin responsable de l'étude**. En cas de grossesse, les vaccinations seront suspendues et aucune nouvelle dose ne vous sera administrée. Vous serez par contre suivie jusqu'au terme de votre grossesse, dont les données (issue, suivi) pourront être communiquées au promoteur de l'étude.

## 9. Test HIV, Hépatite B, Hépatite C

Des tests pour dépister ces maladies virales seront effectués sur les participantes lors des analyses d'entrée dans l'étude. Dans l'éventualité où l'une de ces infections serait détectée, le médecin responsable de l'étude vous en informerait immédiatement et vous indiquerait où vous adresser pour obtenir aide et traitement. Veuillez noter que si vous faites habituellement don de votre sang, cela ne sera pas possible pendant la durée de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière vaccination.

## 10. Avantages pour les participantes

Cette étude fait partie du processus de développement d'un nouveau vaccin contre la vulvovaginite candidosique. Votre participation à cette étude va contribuer à faire progresser la recherche médicale, en permettant d'évaluer la sûreté et l'efficacité du vaccin, qui pourrait être un jour utilisé pour prévenir et traiter les mycoses vaginales chroniques ou soigner des femmes atteintes de cette infection. Vous-même ne retirerez a priori aucun avantage prophylactique ou thérapeutique du fait de votre participation à cette étude.

Par contre, une analyse approfondie de votre sang sera faite et tout paramètre anormal vous sera communiqué. De plus vous bénéficierez d'un suivi gynécologique complet pendant plusieurs mois incluant trois dépistages du cancer du col de l'utérus (à la visite de screening pour toutes les volontaires ; aux jours 70 et 140 pour les groupes 1 et 2 ; aux jours 84 et 154 pour les groupes 3 et 4). Le dépistage du cancer du col à la visite d'entrée nous permettra d'avoir une image complète de votre statut gynécologique et cette visite gratuite pourra ainsi se substituer à votre contrôle annuel. Les deux dépistages supplémentaires ont été planifiés afin de garantir un suivi détaillé de ce statut gynécologique et assurer ainsi que les participantes sont en bonne santé pendant toute la durée de l'étude; toutefois **cela ne signifie en aucun cas que l'administration du vaccin est associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus**.

## 11. Risques et inconvénients liés à votre participation

Le vaccin PEV7 a été testé sur des animaux et s'est avéré sûr lors de ces tests pré-cliniques. Il sera administré pour la première fois à des êtres humains lors de cette étude. Si vous faites partie des groupes 1 ou 2, un vaccin vous sera injecté dans la partie supérieure du bras à 3 reprises. Il est possible que le lieu d'injection soit douloureux ou qu'il y apparaisse rougeur, démangeaison ou inflammation. Si vous faites partie des groupes 3 ou 4, une capsule contenant le vaccin (ou placebo) vous sera introduite dans le vagin à 9 reprises. L'application intra vaginale peut conduire aux réactions suivantes: brûlures, démangeaisons, gonflement, rougeurs vaginales et/ou de la vulve, œdème du col de l'utérus, rougeur des glandes ectopiques du cervix, pH anormal, cervicitose et vaginite. Dans tous les groupes et comme pour chaque vaccination, des réactions systémiques (comme un état grippal ou des réactions allergiques) peuvent également se produire.

Plusieurs échantillons de sang vous seront également prélevés au cours de l'étude. Lors de la prise de sang, une légère tuméfaction locale ou un hématome peuvent survenir au point de ponction.

## **12. Interruption anticipée de votre participation et restrictions**

Votre participation à cette étude est totalement volontaire. Vous pouvez donc décider d'y mettre un terme à tout moment au cours de l'étude, sans avoir à donner de justification et sans que cela n'ait une incidence sur le traitement ni sur les soins éventuels qui vous seraient prodigués dans le futur. Dans ce cas, nous vous demanderions de prendre rendez-vous au VIC pour une visite médicale de sortie.

Le médecin responsable peut également, en tout temps et dans l'intérêt de votre santé, vous exclure de cette étude, comme par exemple en cas d'effets secondaires ou de grossesse, ou s'il considère que votre participation peut vous mettre en danger.

**Vous devez impérativement informer le médecin de l'étude en cas d'hospitalisation ou de prise de tout nouveau traitement médical pendant le déroulement de l'étude. Nous vous demanderons également de ne pas prévoir de vaccination avec un vaccin commercialisé pendant toute la durée d'immunisation et jusqu'à 2 semaines après la dernière vaccination avec un produit de l'étude.**

**La participation à d'autres études cliniques ne sera pas possible de 30 jours avant la première vaccination jusqu'à la dernière visite de cette étude.**

## **13. Confidentialité**

Toute l'information rassemblée au cours de cette étude sera traitée de manière confidentielle. Les données récoltées au cours de l'étude et les échantillons envoyés aux différents laboratoires seront rendus anonymes par utilisation d'un code attribué à chaque volontaire en début d'étude. Si vous donnez votre accord pour participer à l'étude et avez signé le formulaire de consentement éclairé, vous acceptez que l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et la commission d'Ethique, qui ont approuvé cette étude, ainsi que les moniteurs de l'étude mandatés par Pevion Biotech, puissent consulter les dossiers sur place pour vérifier leur bonne tenue et le respect des bonnes pratiques cliniques. Il en va de même du représentant de l'assurance, en cas de dommage éventuel.

Les données médicales anonymes recueillies dans le cadre de cette étude seront introduites dans un système électronique de traitement des données. Elles seront communiquées uniquement au mandataire de l'étude et, si nécessaire, à l'Institut suisse des produits thérapeutiques avec la condition de garantir leur confidentialité. Votre nom ne pourra donc en aucun cas être publié dans des rapports ou des publications qui découleraient de cet essai clinique.

Les échantillons seront conservés par Pevion Biotech pour une durée de 10 ans au maximum puis seront détruits.

## **14. Assurance**

Nous ne nous attendons pas à ce que vous subissiez des préjudices du fait de votre participation à cette étude. Cependant, Pevion Biotech couvre tout dommage éventuel que vous pourriez subir dans le cadre de l'étude clinique à laquelle vous participez. Dans ce but, Pevion Biotech a contracté une assurance auprès de la compagnie HDI-Gehrling-Industrie Versicherung AG. De même, en tant qu'investigateur, le CHUV est couvert par l'assurance en responsabilité civile de l'Etat de Vaud. Dans le cas où des problèmes de santé ou d'autres dommages surviendraient pendant ou après cette étude clinique, veuillez vous adresser au médecin responsable de l'étude, le Dr P.-A. Bart. Ce dernier connaît la législation en vigueur et vous aidera à entamer des démarches si nécessaire. Tout traitement dont vous pourriez avoir besoin en conséquence de votre participation à l'étude sera pris en charge.

Si le patient y consent, le médecin responsable pourra être amené, à la demande de la compagnie d'assurance, à préparer un rapport sur le dommage subi.

#### **15. Coûts et remboursement**

Vous recevrez un dédommagement de CHF 150.-par visite pour vos déplacements et le temps que vous aurez consacré aux visites et aux prises de sang. Le nombre de visites étant différent selon le groupe (13 visites pour les groupes 1 et 2 ; 15 visites pour les groupes 3 et 4), le montant total attribué sera également différent selon le groupe, à savoir 1950 francs pour les volontaires des groupes 1 et 2 et 2250 francs pour les volontaires des groupes 3 et 4. Si pour des raisons de santé liées à votre participation à l'étude (par exemple à cause d'effets secondaires) vous deviez interrompre votre participation à cette étude, la totalité de la somme vous serait versée. Si vous décidez par vous-même de quitter l'étude avant la fin, une compensation vous sera versée, au pro rata du nombre de visites auxquelles vous aurez participé.

Veillez prendre note que la participation à cette étude n'engendrera aucun frais supplémentaire à la charge de votre assurance maladie.

#### **16. Informations complémentaires**

Si de nouvelles informations importantes au sujet de l'étude ou des produits de l'étude, qui pourraient notamment avoir une incidence sur votre choix de continuer à participer à cette étude, venaient à être connues l'équipe de recherche vous en informerait immédiatement.

Si vous avez une question ou un problème lié à la présente étude, ou si vous souffrez d'un quelconque désagrément ou symptôme pouvant être lié aux produits de cette étude veuillez contacter le **Dr P.-A. BART, médecin responsable de l'étude** au numéro de **téléphone : 021.314.11.60**

**Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à cette étude.**