



LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

TITRE OFFICIEL COMPLET

PHASE IB/IIA SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF SUBRETINAL TRANSPLANTATION OF PEDF-TRANSFECTED, AUTOLOGOUS IRIS PIGMENT EPITHELIAL (IPE) CELLS IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)

FRENCH:

Etude de la sécurité et tolérance (phase IB/IIA) de la transplantation autologue sous-rétinienne de cellules iriennes épithéliales pigmentées chez des patients atteints d'une forme humide de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)

Titre abrégé: TargetAMD_IPE

Numéro BASEC de l'étude: *après soumission*

Promoteur de l'étude: Hôpitaux Universitaires de Genève
4 Rue Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse
Représentative: Directrice de l'étude

Directrice de l'étude: Prof. Gabriele Thumann, chef de service
Service d'Ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
22 Rue Alcide-Jentzer, 1211 Genève 14, Suisse
Téléphone: +41 (0)22 372 83 94, Fax: +41 (0)22 372 84 21
Email: gabriele.thumann@hcuge.ch



Version	Nom	Date	Remarques
V1.0	Lettre d'information et formulaire de consentement	Nov 29 2018	Version initiale
V2.0			



Madame, Monsieur,

Nous voudrions vous demander si vous souhaitez participer à la présente étude clinique. Dans le texte suivant nous vous présentons le projet : tout d'abord sous la forme d'un résumé succinct afin de vous faire une idée générale puis ensuite sous une forme détaillée.

Résumé

<p>Hôpital Cantonal Département des Neurosciences cliniques</p> <p>Service d'Ophtalmologie Professeur Gabriele Thumann Chef de service a. i.</p>			<p>Hôpitaux Universitaires Genève</p>		<p>UNIVERSITÉ DE GENÈVE</p>
Information courte				Voir détails page :	
Les objectifs que nous voulons atteindre avec notre étude :					
Nous évaluerons la sécurité des injections sous-réiniennes de cellules EPI autologues après addition du gène <i>PEDF</i> (<i>Pigment Epithelium-Derived Factor</i>) et déterminerons par la suite la sécurité de l'approche et la concentration de PEDF.				7	
Les raisons pour lesquelles nous nous adressons à vous :					
Nous travaillons actuellement sur la forme humide de la dégénérescence liée à l'âge (DMLA humide). Comme vous souffrez justement de cette maladie, nous souhaiterions vous demander de participer à notre étude de thérapie génique. C'est la raison pour laquelle nous vous faisons parvenir cette feuille d'information. Votre médecin vous conseillera sur les autres possibilités concernant votre traitement.				8	
Informations générales					
L'étude doit commencer en printemps 2019 et nous traiterons 10 patients qui souffrent de DMLA humide. Après un examen afin d'analyser votre éligibilité, vous serez opéré et ensuite suivi pour trois mois. Vous serez traité avec vos propres cellules qui seront génétiquement modifiées afin de produire une protéine thérapeutique.				7	
Ce que votre participation à l'étude signifie pour vous :					
Vous recevrez 1 injection sous-réiniennes des cellules EPI génétiquement modifiées. Vous serez ensuite suivi pendant 3 mois (en total 9 visites). Le 1 ^{re} participant bénéficiera d'un suivi médical attentif d'un mois. Les autres patients ne seront traités que lorsqu'il aura été montré que le traitement est bien toléré. Les visites et examens ophtalmologiques dureront environ 2 heures. L'opération durera environ 60 minutes et vous serez hospitalisé pour 2 nuits.				7-14	
Les bénéfices et les risques que l'étude représente pour vous :					
Le traitement ne présente que de faibles risques puisque la sécurité de la transplantation de cellules IPE a déjà été démontrée, seule la preuve de la sécurité de cellules génétiquement modifiées sera testée. Ces cellules produiront du PEDF de manière à empêcher la croissance des vaisseaux, mais aucun bénéfice ne peut être garanti. Puisque cette étude intervient dans le cadre d'une étude de recherche scientifique, il est possible que des effets indésirables soient ressentis. A ce jour nous ne connaissons pas tous les effets secondaires qui pourraient survenir. Si vous rencontrez un problème grave (difficultés à respirer par exemple), présentez-vous au plus vite au service d'urgence le plus proche de chez vous et tenez-en informé le personnel affilié à l'étude. Si vous prenez des β -bloquants ou que vous présentez des problèmes rénaux, mentionnez-le s'il-vous-plaît directement au médecin de l'étude.				12-13	



<p>Vos droits si vous participez à l'étude : Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Si vous décidez de ne pas participer, cela ne changera rien à votre prise en charge médicale. Si vous décidez de participer, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision et vous retirer de l'étude. Vous n'avez pas à justifier vos décisions.</p>	12
<p>Vos obligations si vous participez à l'étude : L'étude durera 90 jours (7 visites aux HUG). Vous serez soumis à des examens ophtalmologiques et devrez informer le personnel de l'étude de votre état de santé ainsi que de la prise de médicaments.</p>	12
<p>D'autres possibilités de traitement Vous n'êtes pas tenu de participer à l'étude. La participation à l'étude peut ou pas améliorer votre santé oculaire. Si vous décidez de ne pas y prendre part, il sera toujours possible de continuer à obtenir des soins et traitements réguliers.</p>	14
<p>Découvertes pendant l'étude Le médecin-investigateur vous avisera pendant l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou votre sécurité, et donc sur votre consentement à participer. Vous serez informé oralement et par écrit. En cas de découvertes fortuites, plusieurs possibilités s'offrent à vous ; nous vous demanderons de choisir si : vous souhaitez être informé des résultats, préférez ne pas être informé des résultats ou préférez que les résultats soient communiqués à la personne de votre choix (proche, médecin de famille).</p>	15
<p>Ce qu'il adviendra de vos données : Nous respectons toutes les dispositions légales relatives à la protection des données. Nous utiliserons vos données uniquement dans le cadre de l'étude. Toutes les personnes impliquées sont soumises au secret professionnel.</p>	15
<p>Démission Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude si vous le souhaitez.</p>	16
<p>Rémunération des participants Si vous participez à cette étude, vous ne recevrez pour cela aucune rémunération. Nous vous rembourserons vos dépenses (frais de transport, etc.) uniquement sur présentation de justificatifs, à hauteur de 60 CHF par visite.</p>	16
<p>Réparation des dommages subis Les dommages de santé que vous pourriez subir du fait de cette étude relèvent de la responsabilité de l'organisme ou de l'entreprise en charge de sa réalisation (promoteur). L'institution HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève) a contracté une assurance pour être en mesure de réparer les dommages relevant de sa responsabilité.</p>	16
<p>Financement de l'étude L'étude est financée par la fondation ProVisu.</p>	17
<p>Ce que votre consentement signifie : Cette information courte est suivie d'informations complémentaires détaillées. Celles-ci font partie intégrante de la feuille d'information destinée aux participants de l'étude. En signant la déclaration de consentement, vous déclarez accepter l'intégralité du document.</p>	
<p>La personne à qui vous pouvez vous adresser : Vous pouvez à tout moment poser toutes vos questions et demander toutes les précisions nécessaires à Prof. Gabriele Thumann : Fonction: Directrice de l'étude et chef de service Numéro de téléphone +41 (0)79 55-33056 (joignable 24/7 si nécessaire)</p>	17



L'information longue

Sommaire		Page x sur 20
1	Sélection des personnes pouvant participer à l'étude	Page 5 sur 20
2	Objectifs de l'étude	Page 7 sur 20
3	Informations générales sur l'étude	Page 7 sur 20
4	Déroulement pour les participants (arrêt de l'étude par les chercheurs)	Page 8 sur 20
5	Bénéfices pour les participants	Page 12 sur 20
6	Droits des participants	Page 12 sur 20
7	Obligations des participants	Page 12 sur 20
8	Risques et contraintes pour les participants	Page 13 sur 20
9	Autres possibilités de traitement (partie facultative)	Page 14 sur 20
10	Découvertes pendant l'étude	Page 15 sur 20
11	Confidentialité des données	Page 15 sur 20
12	Démission de l'étude et réutilisation du matériel et des données	Page 16 sur 20
13	Rémunération des participants	Page 16 sur 20
14	Réparation des dommages subis	Page 16 sur 20
15	Financement de l'étude	Page 17 sur 20
16	Interlocuteur(s)	Page 17 sur 20
17	Glossaire (termes nécessitant une explication)	Page 18 sur 20

**PHASE IB/IIA SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF SUBRETINAL
TRANSPLANTATION OF PEDF-TRANSFECTED, AUTOLOGOUS IRIS PIGMENT
EPITHELIAL (IPE) CELLS IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION (AMD)**

- TargetAMD_IPE

Cette étude est organisée par

Le promoteur :

Hôpitaux Universitaires de Genève
4 Rue Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse
Représentative: directrice de l'étude Prof. G. Thumann

et la **directrice de l'étude :**

Prof. Gabriele Thumann, chef de service
Service d'Ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
22 Rue Alcide-Jentzer, 1211 Genève 14, Suisse
Téléphone: +41 (0)22 372 83 94, Fax: +41 (0)22 372 84 21
Email: gabriele.thumann@hcuge.ch



Madame, Monsieur,

Nous travaillons au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) dans le service d'ophtalmologie. Je m'appelle Prof. Gabriele Thumann et suis responsable de l'étude **TargetAMD_IPE**.

Ce formulaire explique et décrit les détails de l'essai clinique proposé, correspondant à un projet de recherche scientifique. L'étude fait appel à des volontaires et il est de votre choix d'y participer ou non. La dernière page de ce formulaire vous permet d'exprimer votre souhait de participer ou non à cette étude. Certaines informations contenues dans ce formulaire sont requises par la loi. Le médecin qui vous suivra lors de cette étude répondra à toutes vos questions complémentaires.

Ce formulaire a été examiné par le comité d'éthique local (un comité indépendant qui examine les aspects éthiques, médicaux et scientifiques des projets de recherche de façon à protéger les droits et le bien-être des participants à l'étude).

QU'EST-CE QUE LE « CONSENTEMENT » ?

Le consentement indique que votre participation à l'étude clinique est volontaire. Si vous décidez de participer, vous devez parapher chaque page de ce formulaire, le signer et le dater. Votre signature confirmera que vous avez lu et compris toutes les informations présentées dans ce document et que vous souhaitez participer à cette étude. Une copie de ce document signé par le médecin-investigateur de cette étude vous sera retournée.

Il est important que votre décision soit prise après que:

1. Le personnel affilié à l'étude vous a expliqué les tenants et aboutissants du projet.
2. Vous avez compris le but de cette étude et les risques qui y sont associés.
3. Vous êtes disposé à réaliser la totalité des visites et procédures pendant toute la durée de l'étude.

Nous vous prions de ramener ce formulaire à votre domicile et de discuter avec votre famille, vos amis, un professionnel de santé ou toute autre personne qui pourrait vous aider à prendre votre décision. Prenez autant de temps que nécessaire et n'hésitez pas à contacter le personnel de l'étude pour toute préoccupation ou question complémentaire. Le personnel de l'étude sera toujours disponible pour vous.

Vous aurez la possibilité de vous retirer à tout moment de l'étude, même si vous avez signé ce formulaire. Le médecin de l'étude pourra également décider de stopper votre participation s'il estime que cela est dans votre intérêt.

1. Sélection des personnes pouvant participer à l'étude

La participation est ouverte à toutes les personnes qui souffrent d'une forme sévère de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et qui, en outre, répondent aux critères d'inclusion suivants. Elle est en revanche fermée aux personnes répondant aux critères d'exclusion suivants.

CRITERES D'INCLUSION

- Hommes et femmes adultes âgés de plus de 55 ans présentant une néovascularisation choroïdienne (CNV) associée à une DMLA, confirmées par le dossier médical du patient et les documents justifiant du diagnostic de CNV.
- Ne répondant pas au traitement anti-VEGF; faisant suite à $\geq 3-6$ injections anti-VEGF sans effet bénéfique significatif dans l'œil étudié.
- Perte de vision de ≥ 10 lettres ETDRS avec traitement anti-VEGF.
- Epaississement de la rétine de ≥ 300 μm évalué suite à un examen OCT de l'œil étudié.
- Présence de liquide intra- ou sous-rétinien persistant incluant la zone fovéolaire.
- Seuls des patients pseudophaque peuvent être inclus.
- Une dilatation adéquate de la pupille afin de réaliser un examen et des tests oculaires approfondis. Le patient doit être disposé à ce que des prélèvements de sang et de fluide de la chambre antérieure soient effectués sur l'œil étudié.



- L'acuité visuelle de l'œil traité ne doit pas dépasser 0.05 (groupe I, 5 premiers patients) ou 0.2 (groupe II, 5 patients suivants). (Vision évaluée en utilisant l'échelle ETDRS de 0.2 à 0.025 pour l'œil étudié)
- L'acuité visuelle (MAVC) de l'œil qui NE recevra PAS la transplantation ne doit pas être inférieure à 0.25 et doit pouvoir recevoir tous les médicaments nécessaires.
- Médicalement apte à subir une vitrectomie ou une injection sous-rétinienne.
- Médicalement apte à subir une anesthésie générale ou locale, si nécessaire.
- Disposé à permettre à son médecin de famille et conseiller d'être tenu informé de sa participation à l'étude si nécessaire.
- Les femmes doivent être ménopausées.
- Les hommes doivent être prêts à utiliser des méthodes de contraception très efficaces.
- L'activité de la CNV doit être prouvée par l'angiographie à la fluorescéine.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- La CNV de l'œil étudié ne résulte pas d'une DMLA (par exemple : histoplasiose, myopie pathologique, rétinopathie diabétique proliférative, etc.).
- Présence ou antécédents de dystrophie rétinienne, de rétinite pigmentaire, de rétinopathie diabétique, ou de toute autre maladie dégénérative ou vasculaire de la rétine qui ne serait pas une DMLA néovasculaire.
- Antécédents de glaucome.
- Chirurgie intra-oculaire préalable dans les mois précédents la sélection à l'étude.
- Candidat connu ou potentiel pour une chirurgie intra-oculaire de l'œil étudié au cours de l'année de traitement de cet essai clinique.
- Infection sévère ou chronique de l'œil étudié.
- Antécédents ou présence d'inflammation dans l'œil étudié ou hémorragie intra-vitréenne dans l'un des deux yeux.
- Antécédents de chirurgie kératoplastique de l'œil étudié.
- Antécédents de chirurgie de décollement de rétine dans l'œil étudié ou foramen (trou) maculaire de grade 3 ou 4.
- Toute contre-indication d'injection intra-vitréenne, telle que conjonctivite infectieuse, kératite, sclérite ou endophtalmie d'un des deux yeux.
- Reçu une PDT de l'œil étudié au cours des 60 jours, ou de photocoagulation au laser au cours des 14 jours avant le dépistage.
- Utilisant actuellement ou ayant utilisé des stéroïdes en périoculaire, intravitréen, ou systémique au cours des 3 derniers mois.
- Infarctus cardiaque ou apoplexie au cours des 6 derniers mois.
- Toute maladie importante mal contrôlée qui pourrait interférer avec la conformité de l'étude et le suivi du patient.
- Prise actuelle ou antérieure de tout médicament connu pour être toxique pour la rétine ou le nerf optique.
- Réactions allergiques à la fluorescéine (angiographie à la fluorescéine impossible).
- Traitement antérieur par transfert de gène par voie systémique ou oculaire.
- Reçu n'importe quel produit d'investigation au cours des 120 jours précédents la procédure de sélection.
- L'abus d'alcool ou de drogue.
- Etat mental rendant le patient incapable de comprendre la nature, la portée et les conséquences possibles de l'étude.
- Refus ou incapacité du patient à donner un consentement éclairé.
- Incapacité du patient à se conformer avec le protocole de l'essai, par exemple, attitude peu coopérative, incapacité de revenir pour les visites de suivi, et improbabilité de terminer l'étude.
- Participation parallèle ou datant de moins de 3 mois à un autre essai clinique.
- Tout patient confié à une institution par ordre légal ou réglementaire.



- Tout patient ayant quelque relation de dépendance que ce soit avec le promoteur ou l'investigateur (par exemple, employés ou parents).
- Opacité importante du cristallin ou de tout autre milieu pouvant interférer avec la visualisation du fond d'œil.

2. Objectifs de l'étude

Pour les études portant sur des dispositifs médicaux

Cette étude doit nous permettre de savoir dans quelle mesure la thérapie génique testée ici est utile dans le traitement de la DMLA. Dans cette thérapie vous allez recevoir une transplantation de cellules iriennes pigmentaires (*Iris Pigment Epithelial cells*, IPE cells) modifiées génétiquement. Avec la modification les cellules présenteront les propriétés suivantes : prévention de la croissance vasculaire de la rétine.

C'est la première fois que ce dispositif médical est testé sur l'être humain.

3. Informations générales sur l'étude

Vous avez été invité à participer à cette étude, soutenue par les Hôpitaux Universitaires de Genève (Genève, Suisse), parce qu'une forme humide de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA humide) vous a été diagnostiquée.

Le but de cette étude est de tester la sécurité et la tolérance d'un produit de recherche médical (cellules épithéliales pigmentaires iriennes autologues génétiquement modifiées). Le terme "autologue" signifie que les cellules vous appartiennent et ne proviennent pas d'un donneur extérieur; nous récolterons et vous transplanterons donc vos propres cellules. Il est essentiel d'évaluer comment les patients réagiront à ce traitement en surveillant la réponse au traitement, l'épaisseur de la rétine et l'acuité visuelle en utilisant des tests de routine, réalisés lors de visites régulières programmées dans le Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Le Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux Universitaires de Genève est le seul endroit au monde pratiquant cette étude dans laquelle un maximum de 10 patients seront traités. Tous les patients participant seront traités avec le produit de recherche. Un « produit de recherche » est un produit non-approuvé pour une utilisation clinique générale par les autorités compétentes (Swissmedic).

Nous évaluerons la sécurité et la tolérabilité des injections sous la rétine (sous-rétiniennes) de cellules IPE autologues dans lesquelles le gène du facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF, *Pigment Epithelium-Derived Factor*) aura été ajouté. Le PEDF est une protéine humaine capable d'inhiber la croissance des vaisseaux sanguins. Elle est produite par de nombreuses cellules du corps humain mais elle est déficiente dans les yeux des patients présentant une DMLA.

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la concentration de PEDF dans le fluide de la chambre antérieure de l'œil, les modifications d'épaisseur de la rétine, l'acuité visuelle corrigée et des changements du niveau de croissance des vaisseaux rétinien par angiographie à la fluorescéine (méthode diagnostic au cours de laquelle un produit de contraste permet la visualisation des vaisseaux sanguins oculaires). Il est important de parler de vos choix avec le médecin et le personnel de l'étude.

Nous effectuons cette étude dans le respect des prescriptions de la législation suisse. Nous suivons en outre l'ensemble des directives reconnues au niveau international. La commission cantonale d'éthique compétente et Swissmedic ont contrôlé et autorisé l'étude.

Vous trouverez aussi un descriptif de l'étude sur le site Internet de l'Office fédéral de la santé publique : www.kofam.ch ; www.humanforschunginfo.ch et sur les sites Internet de l'EudraCT et du ClinicalTrials.gov : <https://eudract.ema.europa.eu/> and <http://www.clinicaltrials.gov>.



4. Déroulement pour les participants

Si vous avez signé le formulaire de consentement et que vous remplissez tous les critères d'inclusion/d'exclusion, l'un de vos yeux recevra une injection sous-rétinienne de 5 000 à 10 000 cellules autologues isolées à partir de votre iris (IPE, partie colorée de l'œil). Les cellules IPE seront isolées à partir d'une biopsie de l'iris et seront transfectées (modifiées génétiquement) avec le gène PEDF puis injectées sous la rétine au cours de la même opération chirurgicale. L'intervention chirurgicale complète devrait durer approximativement 60 minutes. Vous serez ensuite étroitement surveillé(e) pour la sécurité et la tolérabilité de l'essai aux jours 1, 3, 7, 14 et à 1, 2 et 3 mois après la chirurgie.

D'autres médicaments/prises en charge médicales après la chirurgie pourront inclure l'administration locale d'antibiotiques ou de stéroïdes; pratiques courantes après ce genre de chirurgie.

Le premier participant de l'étude recevra le traitement prévu par l'étude (injection sous-rétinienne de cellules IPE modifiées) et sera étroitement suivi pendant 3 mois. Aucun autre patient ne recevra le traitement tant qu'un mois ne se sera pas écoulé depuis le traitement du premier patient et que le traitement n'aura pas été estimé comme étant sûr et bien toléré. Le médecin de l'étude tiendra chaque patient informé de toute nouvelle information devenue disponible au cours de l'étude concernant la sécurité de ce traitement. En cas d'effets indésirables pouvant avoir un impact sur la sécurité du patient, les cellules génétiquement modifiées pourront être éliminées en utilisant une procédure d'ablation au laser.

Tous les patients seront maintenus dans l'étude pour 3 mois, indépendamment du statut de la maladie. Si des signes de progression de la maladie ou des effets secondaires se déclaraient avant 3 mois et que le médecin traitant estimait que vous deviez subir d'autres interventions (chirurgicale ou médicamenteuse) à n'importe quel moment de l'étude, vous seriez suivi pour les 3 mois restants suivant l'injection.

Le protocole qui sera suivi au cours de l'étude pour le traitement de la forme humide de la DMLA consiste en l'isolement de cellules épithéliales pigmentaires autologues par une procédure chirurgicale bien établie (iridectomie), transfection (modification génétique) des cellules isolées avec le gène *PEDF* en utilisant le système de transposition *SB100X* (permettant l'insertion du gène *PEDF* dans la cellule), suivi de l'injection sous-rétinienne des cellules ainsi modifiées dans le même œil par une procédure chirurgicale bien établie. Toutes les étapes du protocole seront effectuées approximativement en 60 minutes au cours d'une intervention chirurgicale réalisée par un chirurgien spécialiste de la rétine et des scientifiques expérimentés.

Les cellules épithéliales pigmentaires iriennes isolées seront collectées dans une solution tampon et aspirées au travers d'une canule. Suite à l'addition des plasmides (les plasmides sont porteurs du matériel génétique : le transposase *SB100X* et le gène *PEDF*), les cellules seront introduites dans un appareil d'électroporation et exposées au courant électrique. Les cellules seront ensuite introduites dans l'appareil de transplantation et les cellules génétiquement modifiées seront injectées dans l'espace sous rétinien de l'œil étudié.

Si les deux yeux sont touchés par la pathologie, le médecin de l'étude déterminera lequel des deux est le plus atteint et considèrera celui-ci pour l'étude. Le médecin de l'étude discutera avec vous des traitements disponibles pour l'œil non-traité. Après examen, il est possible que vous ne soyez pas éligible pour cet essai clinique. Si tel était le cas, le médecin de l'étude vous en exposerait les raisons et vous proposerait d'autres possibilités de traitement.

Les résultats de l'étude seront évalués statistiquement par des scientifiques expérimentés, rendus disponibles au public et à la communauté scientifique par l'intermédiaire de notre site web et de publications. En aucun cas un patient ne pourra être identifié d'autant que les identifiants de chaque patient seront effacés de toutes les données. Les données pourront être utilisées comme base pour des études scientifiques et médicales ultérieures. Les résultats seront disponibles approximativement 6 mois après la fin de l'étude (juin 2020).



Chaque patient participant se verra attribué un identifiant (« Patient-ID ») auquel seront rattachées toutes ses données. Une liste de décodage sera stockée en toute sécurité avec toutes les données confidentielles de l'étude dans un placard fermant à clé seulement disponible pour le gestionnaire des données de l'étude. La gestion des données sera effectuée par le Centre de Recherche Clinique des HUG, expérimenté dans la supervision des essais cliniques.

QUE SUIS-JE CENSE(E) FAIRE PENDANT L'ETUDE ?

La durée de l'étude est de 90 jours (3 mois). Elle comprend 9 visites aux HUG, là où les injections se déroulent. Il est attendu que vous vous rendiez dans le service d'Ophtalmologie pour chaque visite programmée. Vous serez alors soumis à des examens et tests ophtalmiques et devrez informer le personnel de l'étude de tout changement de votre état de santé et de vos traitements (prescrits par un médecin, vendus sans ordonnance et à base de plantes).

Les examens, tests ou procédures suivants seront réalisés avant que vous ne soyez recrutés pour déterminer votre éligibilité : données démographiques, antécédents médicaux, inclusion et exclusion des critères, acuité visuelle, lampe à fente, pression intraoculaire (PIO), ophtalmoscopie indirecte, photographie/autofluorescence du fond de l'œil, angiographie à la fluorescéine/indocynine verte, tomographie par cohérence optique, questionnaires (EQ-5D et NEI VFQ-25) et prélèvement de sang. Tous les tests qui seront réalisés avant et après la chirurgie font partie des soins médicaux réguliers. Bien que tous les aspects de la chirurgie soient standardisés et bien connus de votre chirurgien, l'injection sous-rétinienne de cellules IPE modifiées est spécifique à cette étude.

ANTECEDENTS MEDICAUX / OCULAIRES

Nous vous questionnerons sur votre état de santé, vos maladies et vos traitements médicamenteux (prescrits par un médecin, vendus sans ordonnance et à base de plantes). Le médecin qui vous suivra pendant l'étude pourrait être amené à contacter votre médecin de famille ou vos spécialistes afin d'obtenir de plus amples informations sur vos antécédents médicaux.

ELECTROCARDIOGRAMME (ECG)

Cet appareil enregistrera l'activité électrique de votre cœur afin de vérifier qu'il est en bonne santé.

SIGNES VITAUX

Nous vérifierons votre poids, votre taille, votre pression sanguine ainsi que votre pouls.

TESTS SANGUINS

Un échantillon de sang sera prélevé lors de votre première et de votre dernière visite, ainsi que, si le médecin de l'étude estime que cela est dans votre intérêt, au cours de l'étude (un échantillon de 28 mL correspondant à ~2 cuillères à soupe sera prélevé).

ÉCHANTILLONS DE LA CHAMBRE ANTERIEURE

Des échantillons de fluide provenant de la chambre antérieure de l'œil seront collectés au cours de la chirurgie et de la dernière visite (0.1 mL) afin de mesurer la concentration de facteur pouvant inhiber la croissance vasculaire (PEDF) produit par les cellules transplantées.

EXAMENS OCULAIRES

Vous connaissez peut-être la majorité des examens qui seront effectués au cours de l'étude. Un test de vision sera pratiqué: vous devrez alors lire à haute voix les lettres présentées sur un tableau. Il existe un examen de la vue permettant de vérifier l'extérieur de l'œil. Un microscope à lampe à fente et des objectifs spéciaux seront utilisés pour examiner les structures situées sur le devant et au fond de vos yeux. Vos pupilles seront dilatées pour l'examen à la lampe à fente ainsi que pour prendre des photographies de vos fonds d'yeux à l'aide de techniques et d'équipements spéciaux. Ces techniques incluent la tomographie par cohérence optique (*Optical Coherence Tomography*, OCT), une procédure sans douleur et non-invasive qui utilise la lumière pour scanner le fond de votre œil ainsi que mesurer les fluides et l'épaisseur des tissus. Cette technique est généralement réalisée en moins de 10 minutes. L'angiographie à la fluorescéine est un examen qui permet de photographier les vaisseaux sanguins présents sur la rétine suite à une injection d'un produit de contraste, la fluorescéine, dans la veine du bras. Cet examen prendra environ 20 minutes. Si vous avez déjà subi cet examen auparavant et que vous avez mal supporté l'injection, veuillez en discuter



avec le médecin de l'étude. L'auto-fluorescence du fond de l'œil est un examen qui permet de photographier l'intérieur de votre œil afin de vérifier l'état de santé des cellules rétinienne.

QUESTIONNAIRES

Ces questionnaires seront remplis au cours de l'étude afin de recueillir des informations et des données concernant le changement possible de votre qualité de vie. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse et le personnel de l'étude pourra vous lire les questions si nécessaires.

CHIRURGIE

La chirurgie programmée dans l'étude sera réalisée par un chirurgien de la rétine et durera entre 45 et 60 minutes. La procédure chirurgicale inclura une vitrectomie (élimination du liquide gélatineux présent dans l'œil et remplacement transitoire par de l'eau stérile qui sera naturellement éliminée par l'œil après la chirurgie pour être remplacée par du liquide oculaire), une iridectomie (isolement de cellules de l'iris, correspondant à la partie colorée de votre œil) et une injection des cellules sous la rétine. Ces procédures sont couramment réalisées par les chirurgiens en ophtalmologie afin de traiter diverses affections de l'œil. De plus amples informations à propos de ces procédures chirurgicales et de l'anesthésie générale vous seront fournies dans une brochure d'information séparée. La procédure chirurgicale sera réalisée dans un bloc opératoire et sous anesthésie générale.

Une procédure d'iridectomie implique l'ablation d'une partie de l'iris. Les cellules qui tapissent la face arrière de l'iris pourront ensuite être prélevées à partir de cet échantillon et utilisées pour la phase de thérapie génique de cette intervention chirurgicale. Afin de réaliser une iridectomie, une petite incision est faite sur la partie externe de l'œil, la cornée (le dôme transparent qui recouvre votre iris). Des instruments sont ensuite insérés dans l'œil au travers de cette petite incision afin de prélever une biopsie du tissu irien. Ce morceau d'iris (approximativement 1x1 mm) est enlevé par la face externe de l'iris. Cette procédure n'aura pas de répercussion sur son fonctionnement de votre iris.

Une fois le prélèvement irien obtenu par le chirurgien, les cellules, appelées cellules IPE, tapissant la face interne de la biopsie seront isolées. Ces cellules seront génétiquement modifiées par l'insertion du gène *PEDF*. Les cellules génétiquement modifiées seront alors prêtes à être réimplantées dans l'œil du patient.

Les cellules seront réimplantées dans l'œil lorsque la vitrectomie aura été réalisée. Une procédure de vitrectomie fait référence au retrait d'humeur vitrée, sorte de gel qui remplit la cavité de l'œil. Afin de préserver la pression de l'œil, ce fluide est remplacé par un autre liquide en attendant que le liquide oculaire le remplace. Le retrait de l'humeur vitrée n'a pas de conséquence sur la santé de l'œil.

Afin de réaliser la vitrectomie, trois petites ouvertures sont réalisées dans la partie blanche de l'œil, la sclère. Ces ouvertures portent le nom d'ouvertures de sclérotomie et permettent aux instruments chirurgicaux d'être insérés afin d'enlever et de remplacer l'humeur vitrée. Le temps nécessaire au retrait du gel vitré peut varier. Il est toutefois généralement compris entre 15 et 20 min. Une fois le gel vitré retiré dans son intégralité, les cellules modifiées génétiquement sont prêtes à être implantées dans l'espace sous-rétinien. La rétine est le revêtement qui recouvre l'intérieur de l'œil. Le chirurgien injectera les cellules modifiées à l'aide d'une canule microscopique, sous la rétine.

Une fois les cellules injectées dans l'espace sous-rétinien, le chirurgien pourra choisir de remplir l'œil avec une bulle de gaz ou bien de laisser l'œil rempli de liquide. Les incisions de la sclère pour cette intervention sont minimales et ne requièrent généralement pas de points de suture. Néanmoins, un point de suture peut être placé au niveau de ces ouvertures. Dans ce cas, les fils sont résolvables et ne nécessitent pas d'être enlevés. Une fois l'injection terminée et les instruments enlevés, le chirurgien vous administrera des antibiotiques et des stéroïdes dans et autour de l'œil afin de réduire le risque d'infection pendant la période post-opératoire. Un bandeau sur l'œil ou un pansement oculaire devra être porté après l'intervention chirurgicale; il sera enlevé au bout de plusieurs heures.

Vous quitterez le bloc opératoire une fois l'intervention chirurgicale terminée. Un inconfort, généralement soulagé par la prise orale d'acétaminophène (analgésique sous forme de comprimés), pourra être ressenti. Il vous sera peut-être demandé de rester dans une certaine position au cours



de la nuit afin de permettre aux cellules de former une couche unique. Vous serez hospitalisé pendant deux nuits.

VISITES DE SUIVI

Vous serez appelé à faire ce qui suit :

1. Vous devrez vous rendre à l'Hôpital pour toutes les visites programmées au cours de l'étude. Ces visites sont prévues pour durer de 1 à 4 heures en fonction des examens pratiqués ce jour-là.
2. Des examens et des démarches spécifiques devront être réalisés afin d'effectuer votre surveillance médicale et de documenter les changements tout au long de l'étude.
3. Votre ressenti ainsi que toute modification de votre prise médicamenteuse ou de votre état de santé depuis votre dernière visite devra être indiqué lors de chaque consultation programmée pour l'étude.

8.9 ORGANIGRAMME DES VISITES/JOUR D'ETUDE	V1	V2/ J0	V3/ J1	V4/ J3	V5/ J7	V6/ J14	V7/ J30	V8/ J60	V9/ J90
Procédure									
Visite de sélection: consentement éclairé, données démographiques, antécédents médicaux / ophtalmologiques, critères d'inclusion/d'exclusion	X								
Chirurgie		X							
Photographie du fond d'œil / autofluorescence	X		X	X	X	X	X	X	X
Angiographie fluorescéinique/indocynine verte	X				X		X	X	X
OCT (tomographie par cohérence optique)	X		X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D (questionnaire sur l'état de santé général)	X						X	X	X
NEI VFQ-25 (questionnaire de santé oculaire)	X							X	X
Acuité visuelle / lampe à fente / pression intraoculaire / ophtalmoscopie indirecte	X		X	X	X	X	X	X	X
Echantillon sanguin	X								X
Echantillon de la chambre antérieure		X							X

Lorsque vous aurez passé toutes les visites programmées de l'étude, vous serez invité à prendre rendez-vous pour des visites régulières dans le Service d'Ophtalmologie des HUG pendant 1 an, et ce même si vous avez terminé l'étude avant.

INTERRUPTION PRECOCE

Vous avez la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment de l'étude, même si vous avez signé ce formulaire. Si vous décidez de vous retirer de l'étude, il est important de contacter le personnel de l'étude et de les informer de votre décision.

Il se peut que nous devions vous exclure de l'étude avant le terme prévu. Cette situation peut se produire si nous pensons que cela est dans votre intérêt.

Nous pouvons vous demander de quitter l'étude si :

1. Vous ne vous conformez pas aux instructions de traitement ainsi qu'aux visites de suivi.
2. Un nouveau problème de santé survient au cours de l'étude.
3. Le médecin de l'étude pense qu'il est dans votre intérêt d'arrêter.
4. Vous ne consentez pas aux changements apportées au plan d'étude.

Le promoteur (Hôpitaux Universitaires de Genève), les autorités compétentes (Swissmedic), le DSMB (le conseil externe de surveillance de sécurité) ou la directrice de l'étude pourra choisir de terminer à l'étude à tout moment. Si cela se produit, vous en serez informé en temps et en heure.

En pareil cas, nous vous proposerons pour votre propre sécurité de vous examiner une dernière fois. Aucune autre information ne sera collectée pour l'étude. Toutefois, toutes les informations recueillies avant que vous ne quittiez l'étude seront utilisées dans ce cadre.



5. Bénéfices pour les participants

Le premier bénéfice de cette étude devrait être la preuve de la sécurité de la transplantation de cellules transfectées par l'intermédiaire du transposon *SB100X* comme étape primordiale à une thérapie cellulaire basée sur un gène pour de nombreuses maladies dégénératives de la rétine, puisque l'intégration de ce gène dans le génome de la cellule receveuse entraînerait une correction permanente de ce dernier.

La transfection médiée par un transposon est non-virale (voir le glossaire). Il s'agit d'une procédure de délivrance de gène efficace permettant d'intégrer un gène dans le génome de la cellule hôte. Les transposons sont de courtes séquences d'ADN connues pour être capables de s'intégrer de manière sécuritaire dans le génome de la cellule hôte sans mécanisme viral. En insérant un gène thérapeutique dans la séquence du transposon il est possible d'administrer ce gène dans le génome de la cellule hôte pour traiter des pathologies qui nécessitent la production de la protéine correspondant à ce gène. Dans cette étude nous utiliserons le système de transposition *SB100X*.

L'injection sous-rétinienne de cellules modifiées par l'insertion du gène *PEDF* pose des risques minimaux puisqu'il a été précédemment démontré que la transplantation sous-rétinienne de cellules IPE chez l'humain n'entraînait pas d'effets secondaires, même après 3 ans de suivi.

L'injection sous rétiniennne de cellules IPE modifiées par insertion du gène *PEDF* a pour but l'expression de ce gène et donc la production de la protéine PEDF afin d'empêcher la croissance vasculaire excessive (CNV) associée, dans la rétine, à la forme humide de la DMLA et ainsi réduire ou traiter cette pathologie. Nous nous attendons à ce que la production de la protéine PEDF inhibe la croissance vasculaire réduisant ainsi la DMLA humide et permettant probablement d'améliorer l'acuité visuelle. Nous nous attendons à ce que l'injection sous-rétinienne de cellules IPE modifiées permette d'atténuer et de prévenir la DMLA humide pendant une longue période, voire probablement pendant toute la vie du patient, contrairement aux traitements actuels qui requièrent des injections intra-vitréennes de médicament répétées plusieurs fois par an.

Cependant, au cours de cette étude de sécurité, nous ne souhaitons qu'apporter la preuve que cette approche est sûre. Aucun bénéfice ne peut être garanti si vous décidez de participer à cette étude. Prendre part à cette étude peut ou pas améliorer la santé de votre œil, et peut en contrepartie la diminuer. Les informations recueillies au cours de cette étude nous aiderons à en savoir plus sur la DMLA humide et ses nouveaux traitements. De plus, les résultats de l'étude pourraient se révéler importants par la suite pour les personnes qui seront touchées par la même maladie que vous.

6. Droits des participants

Vous devez prendre part à cette étude uniquement selon *votre* propre volonté. Personne n'est en droit de vous y pousser ou de vous influencer de quelque manière que ce soit. Si vous choisissez de ne pas participer, votre traitement médical actuel se poursuivra exactement de la même manière. Vous n'aurez pas à justifier votre refus. Si vous choisissez de participer, vous pourrez à tout moment revenir sur cette décision. Là non plus, vous n'aurez pas à justifier votre retrait de l'étude.

Vous pouvez à tout moment poser toutes les questions nécessaires au sujet de l'étude. Veuillez-vous adresser pour ce faire à la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information.

7. Obligations des participants

Si vous décidez de participer à l'étude, vous devrez observer un certain nombre de règles indispensables pour votre sécurité et votre santé. Nous vous y aiderons du mieux que nous pourrons. En tant que participant à l'étude, vous serez tenu

- de suivre les instructions médicales de votre médecin-investigateur et de vous conformer au plan de l'étude;
- d'informer votre médecin-investigateur de l'évolution de la maladie et de lui signaler tout nouveau symptôme, tout nouveau trouble et tout changement dans votre état ; y compris après le terme / l'arrêt de l'étude et jusqu'à l'atténuation de l'effet indésirable concerné ;



- d'informer votre médecin-investigateur de tout traitement ou thérapie concomitant, prescrit par un autre médecin ; de l'informer également de tous les médicaments que vous pourriez prendre, même s'il s'agit, par exemple, de médicaments que vous avez achetés vous-même et pour lesquels vous n'avez pas besoin d'ordonnance, de tisanes, de produits à base de plantes, ou encore de médicaments de médecine alternative (homéopathie, spagyrie, etc.).

Avant de signer le formulaire de consentement il est très important de considérer la façon dont les examens et les visites régulières listées ci-dessus peuvent affecter vos impératifs de travail et familiaux. Vos pupilles seront dilatées à chaque visite avec un collyre oculaire et vous ne pourrez pas conduire. Il est donc nécessaire de prévoir un moyen de transport pour aller et revenir de l'hôpital.

Assister à toutes les visites et examens peut être contraignant et nécessiter des efforts particuliers. Certains examens peuvent être inconfortables et vous devrez discuter de toute préoccupation ou question concernant l'étude avec le personnel de l'étude. Il est également important de discuter de toutes préoccupations et questions lors de votre participation à l'étude.

Discutez avec le médecin qui vous suit pendant l'étude avant de prendre tout nouveau médicament.

8. Risques et contraintes pour les participants

Vous éprouverez peut-être des effets secondaires (effets indésirables ou problèmes de santé) lors de votre participation à cette étude. Vous serez suivi de très près tout au long de l'étude.

Les effets secondaires peuvent être légers à sérieux. Certains effets secondaires disparaîtront rapidement tandis que certains seront peut-être permanents. Actuellement, nous ne connaissons pas les effets secondaires qui pourront survenir au cours de l'étude.

EFFETS SECONDAIRES A LA CHIRURGIE

Iridectomie. Les effets secondaires à l'iridectomie peuvent inclure un léger inconfort oculaire, des éblouissements à court-terme et, dans de très rares cas, une vision double. Les autres complications chirurgicales qui peuvent intervenir au moment de la procédure incluent des saignements au fond de l'œil. Cette complication rare peut être gérée au moment de la chirurgie en enlevant tout le sang qui s'accumule dans la partie postérieure de l'œil.

Vitrectomie. Comme toute procédure chirurgicale, elle comporte certains risques. Selon de la littérature, une vitrectomie présente 0.3-0.4% de risques d'infection pouvant être associés à une perte significative et permanente de vision. D'autres effets indésirables incluent un décollement de rétine et des modifications transitoires de la pression intraoculaire après la chirurgie (pouvant être traité à court terme par des collyres). Si vous développez un décollement de rétine, d'autres chirurgies seront requises afin d'y remédier.

Appeler immédiatement le médecin de l'étude si vous développez l'une de ces complications :

1. Douleur intense qui augmente et n'est pas contrôlée par la prise orale d'acétaminophène.
2. Perte progressive de la vision.

Si vous rencontrez un problème grave (tel qu'une réaction allergique, un gonflement, des difficultés à respirer, une éruption cutanée intense ou des changements de votre rythme cardiaque) référez-vous le plus vite possible aux urgences les plus près et informez-en le personnel de l'étude.

AUTRES EFFETS SECONDAIRES OU RISQUES POSSIBLES

Une prise de sang ou l'injection de fluorescéine dans le bras en vue de l'angiographie peuvent vous affaiblir ou vous faire ressentir une douleur légère, telle que des ecchymoses, une irritation ou des rougeurs au site d'injection (<5%). Dans de rares cas, une inflammation peut survenir au site d'injection (<5%).

Une angiographie à la fluorescéine est un examen anodin. Il est basé sur un colorant soluble dans l'eau qui peut être à l'origine d'une coloration orange de vos urines et d'une légère décoloration transitoire de votre peau. Certains patients ressentent de brèves nausées (quelques secondes) mais rarement des vomissements (5%) ainsi que des étourdissements et une sensation de compression de la poitrine. Dans de plus rares cas, la fluorescéine peut entraîner de l'urticaire ainsi que des



démangeaisons. Dans d'extrêmement rares cas, l'angiographie basée sur l'utilisation de fluorescéine peut causer une nécrose des muscles/de la peau ou une réaction allergique (<0.5%).

Si vous prenez actuellement des médicaments **β-Bloquants** ou si vous avez des **problèmes rénaux** veuillez le mentionner à votre médecin avant l'examen.

Aucun effet secondaire lié aux examens d'OCT/autofluorescence n'a été rapportée.

Du collyre de dilatation sera utilisé à chaque visite afin de procéder aux examens oculaires. Vos yeux seront sensibles à la lumière et vous aurez du mal à accommoder pendant plusieurs heures. Il est important que votre transport soit organisé à chaque visite de manière à ce que n'avez pas à conduire. Vous devrez peut-être utiliser des lunettes de soleil lorsque vous irez à l'extérieur ou dans une pièce très éclairée.

Il est peu probable que vous rencontriez, suite à votre participation à l'étude, des lésions graves ou durables qui vous empêchent d'obtenir une assurance santé privée, qui diminue votre employabilité et/ou votre qualité de vie.

Nous n'effectuerons pas d'analyse génétique pouvant éventuellement conduire à un mauvais emploi de vos informations génétiques personnelles. De manière générale, il est possible que les informations génétiques soient utilisées afin de refuser l'accès à l'emploi ou à l'assurance, ou conduire à une discrimination. Aucune précaution spéciale ne doit être prise dans le cadre de cette étude afin de protéger vos données génétiques personnelles puisqu'aucune analyse génétique ne sera réalisée.

Adressez-vous au médecin de l'étude pour toute question complémentaire concernant les effets secondaires.

Vous ne devrez rien payer pour participer à l'étude.

Nous vous rembourserons vos dépenses (frais de transport, etc.) sur présentation de justificatifs à hauteur de 60 CHF par visite.

POUR LES SUJETS MASCULINS

Dans la mesure où une altération des spermatozoïdes ne peut être exclue, il convient de recourir à une contraception mécanique (préservatif) pendant toute la durée de l'étude puis pendant encore 3 mois après son terme. Le participant doit informer sa / ses partenaire(s) de sa participation à l'étude et utiliser un préservatif lors de chaque rapport sexuel. Quant à sa partenaire, elle doit utiliser une contraception supplémentaire efficace (en général hormonale). Si sa partenaire tombe malgré tout enceinte, le participant doit, d'entente avec elle, en informer le médecin-investigateur. La partenaire doit par ailleurs être invitée à assister à l'une des consultations effectuées dans le cadre de l'étude afin de recevoir certaines informations. Le médecin-investigateur lui demandera son consentement quant au recueil d'informations sur la grossesse et l'enfant.

9. Autres possibilités de traitement

Vous n'êtes pas tenu de participer à l'étude. La participation à l'étude peut ou pas améliorer votre santé oculaire. Si vous décidez de ne pas y prendre part, il sera toujours possible de :

1. Continuer à obtenir des soins et traitements réguliers (par exemple, injections de médicaments anti-angiogéniques tels que le Lucentis ou Avastin par votre médecin).
2. Participer à une autre étude, le cas échéant.

10. Découvertes pendant l'étude

Le médecin-investigateur vous avisera pendant l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou votre sécurité, et donc sur votre consentement à participer. Vous serez informé oralement et par écrit.



En cas de découvertes fortuites (p. ex., par ECG, analyses de sang) pouvant contribuer à la prévention, au diagnostic et au traitement de maladies existantes ou probables dans le futur, plusieurs possibilités s'offrent à vous. Nous vous demanderons de choisir si :

- vous souhaitez être informé des résultats,
- vous préférez ne pas être informé des résultats,
- vous préférez que les résultats soient communiqués à la personne de votre choix (proche, médecin de famille).

Ce choix sera proposé au niveau de la déclaration de consentement.

11. Confidentialité des données

Nous serons amenés, pour les besoins de l'étude, à enregistrer vos données personnelles et médicales. Toutefois, nous coderons ces données. Le codage signifie que toutes les données permettant de vous identifier (p. ex. le nom, la date de naissance, etc.) sont remplacées par un code, de sorte que les personnes ne connaissant pas ce code ne pourront pas lier ces données à votre personne. Au sein de « l'institution », les données pourront être consultées par les personnes autorisées et clairement désignées, y compris sous une forme non codée. Le code restera en permanence au sein de l'institution.

Chaque participant à l'étude obtiendra un identifiant auquel les données seront liées. Une liste de décodage ainsi que toutes les données confidentielles de l'étude seront stockées en lieu sûr dans un placard verrouillé uniquement accessible au responsable des données. La gérance des données sera réalisée par le Centre de Recherche Clinique des HUG, expérimentés dans la supervision des essais cliniques.

Durant son déroulement, l'étude peut faire l'objet d'inspections. Celles-ci peuvent être effectuées par les autorités qui se sont chargées de son contrôle initial et l'ont autorisée, mais aussi être mandatées par l'organisme qui la finance, les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et le Centre de Recherche Clinique (CRC). Leur objectif est de s'assurer que les règles en vigueur sont bien respectées et que votre sécurité n'est pas menacée. Il se peut que le directeur de l'étude doive communiquer vos données personnelles et médicales pour les besoins de ces inspections. En cas de dommage, un représentant de l'assurance peut également être amené à consulter vos données. Cela ne pourra toutefois concerner que les éléments absolument nécessaires à l'instruction du dossier.

Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues à une confidentialité absolue. Nous ne ferons apparaître votre nom dans aucun rapport ou publication imprimé ou en ligne.

Les informations de l'étude vous concernant seront utilisées de deux façons :

1. Assurance qualité – Les informations collectées seront examinées à l'hôpital afin de s'assurer que l'étude avance et se termine correctement. Les personnes qui travaillent pour le promoteur et autres services (comité d'éthique ou administrations gouvernementales qui gèrent qui approuvent les nouveaux médicaments et appareils, tel que Swissmedic) pourront examiner comment l'étude est conduite. Toutes les informations seront gardées confidentielles.
2. Résultats de l'étude – Vos informations médicales seront combinées avec les informations obtenues des autres patients de l'étude. Ces informations propres à l'étude seront utilisées afin d'en apprendre davantage sur le médicament / la procédure étudié(e)s. Toutes les informations seront codées pour maintenir la confidentialité.

Il est possible que des découvertes soient faites au cours de l'étude. Nous vous en aviserons si cela est important pour votre santé et que souhaitez en être informé (confère point 10). Nous pourrions vous conseiller sur les examens à passer pour vérifier ce nouveau paramètre. Une fois l'étude terminée, vous pourrez consulter toutes les informations médicales vous concernant.

Lorsque vous signerez ce formulaire de consentement, vous accepterez l'utilisation de vos informations personnelles et médicales tel que décrit dans le formulaire de consentement.



Ne signez pas ce formulaire de consentement sans avoir eu l'opportunité de poser vos questions et d'y avoir reçu des réponses satisfaisantes.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous recevrez une copie du formulaire de consentement signé et daté pour vos propres archives.

Le respect des dispositions nationales et internationales relatives à la protection des données relève de la responsabilité du promoteur s'il est suisse ou de son représentant en Suisse s'il est étranger. Les résultats de l'étude pourront être publiés et présentés lors de réunions/congrès scientifiques mais votre identité ne sera pas révélée. Vos informations personnelles seront gardées dans un dossier sécurisé pendant 25 ans, conformément aux directives réglementaires.

L'étude sera réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki et les réglementations des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Toutes les informations collectées devront suivre la terminologie standardisée et les procédures standardisées pour la collecte de données cohérentes, précises et fiables. Cette étude sera réalisée en accord avec les procédures d'exploitation normalisées valides du Service d'Ophtalmologie et du promoteur. Les données seront gérées par le CRC, Centre de Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse.

12. Démission de l'étude et utilisation du matériel et des données

Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude si vous le souhaitez. Nous analyserons cependant les données médicales et le matériel biologique (échantillons de sang, tissus, etc.) que nous aurons recueillis jusque-là, ceci afin de ne pas compromettre la valeur de l'étude dans son ensemble. Nous attirons votre attention sur le fait que par la présente, vous donnez donc votre accord pour l'utilisation des données récoltées jusqu'à votre démission de l'étude.

13. Rémunération des participants

Si vous participez à cette étude, vous ne recevrez pour cela aucune rémunération.

Nous vous rembourserons vos dépenses (frais de transport, etc.) uniquement sur présentation de justificatifs, à hauteur de 60 CHF par visite.

Les résultats d'une étude sur un médicament peuvent dans certains cas aider à développer des produits commerciaux. Si vous consentez à participer à cette étude, vous renoncez dans le même temps à tout droit d'exploitation commerciale (découlant de brevets en particulier) sur les échantillons qui vous ont été prélevés et sur les données qui en sont issues.

14. Réparation des dommages subis

Les dommages de santé que vous pourriez subir du fait de cette étude relèvent de la responsabilité de l'organisme ou de l'entreprise en charge de sa réalisation (promoteur). Cette responsabilité peut toutefois être engagée uniquement si vous pouvez apporter la preuve que le dommage subi est imputable au dispositif médical étudié / à l'intervention étudiée ou à tout autre acte accompli pour les besoins de l'étude (p. ex., à un examen). Elle s'applique en outre uniquement lorsque le dispositif médical étudié n'est pas certifié, lorsqu'un dispositif médical certifié est utilisé(e) et testé(e) d'une façon nouvelle, lorsque l'utilisation choisie n'entre pas dans la norme médicale, ou lorsqu'aucune thérapie usuelle ne pourrait avoir causé de dommage comparable.

L'institution HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève) a conclu une assurance pour être en mesure de réparer les dommages relevant de sa responsabilité.

Si vous avez subi un dommage, veuillez-vous adresser au directeur de l'étude ou au service de médiation indiqué ci-dessous.

15. Financement de l'étude

L'étude est financée par le fondation ProVisu.



16. Interlocuteur(s)

En cas de doute, de crainte ou de besoin pendant ou après l'étude, vous pouvez vous adresser à tout moment à l'un des interlocuteurs suivants :

Directrice de l'étude : Prof. Gabriele Thumann
Service d'ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
22 Rue Alcide-Jentzer
CH-1206 Genève
Phone: +41 (0)22 372 83 94
Fax: +41 (0)22 372 84 21
E-Mail: gabriele.thumann@hcuge.ch

joignable 24 heures sur 24 par téléphone au numéro : + 41 (0)79 55-33056

Collaborateur : Dr. Robin Verlooven and Mateusz Kecik
Service d'ophtalmologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
22 Rue Alcide-Jentzer
CH-1206 Genève
Phone: +41 (0)79 55-33879
E-Mail: robin.verlooven@hcuge.ch / mateusz.kecik@hcuge.ch

En cas d'urgence, veuillez appeler sur le téléphone portable de Mme la Pre Thumann ou rendez-vous dans le service d'urgences le plus proche de chez vous.

En signant la déclaration de consentement ci-dessous, je déclare que:

1. J'ai lu ce formulaire dans son intégralité et j'ai compris l'étude.
2. J'ai discuté de l'étude, posé toutes mes questions et reçu des informations satisfaisantes.
3. J'ai pris le temps de réfléchir à ma décision.
4. J'accepte de participer à cette étude.
5. J'ai reçu les noms du personnel de l'étude que je peux appeler en cas de besoin.
6. J'accepte que le promoteur, le personnel de l'étude et les autres personnes/administrations précédemment citées aient accès à mes informations médicales et personnelles, tel que décrit dans ce formulaire.
7. Je ne donnerai pas mon sang (ne peut être donné à une autre personne lorsque vous testez une nouvelle thérapie) tant que je serais impliqué(e) dans cette étude et pendant encore 30 jours après la fin ou l'interruption de l'étude.
8. J'accepte que le médecin ou personnel de l'étude puisse prévenir mon médecin ou tout autre professionnel de santé que je participe à cette étude.
9. J'ai reçu une copie du formulaire de consentement éclairé ainsi que des conditions et de la police d'assurance.



17. Glossaire (termes nécessitant une explication)

- Qu'entend-on par « autologue » ?
Ce terme indique que les cellules utilisées lors de cette étude et transplantées dans votre œil dérivent de vous-même et non d'une autre personne.
- Qu'entend-on par « sous-rétinien » ?
Dans la partie postérieure de votre œil, sous la couche cellulaire responsable de la vision (la rétine).
- Qu'entend-on par « PEDF » ?
Il s'agit de l'abréviation anglaise de *Pigment Epithelium-Derived Factor* (facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire). Ce facteur est une substance produite par le corps humain dont les fonctions multiples dépendent de son lieu de production. Dans cette étude le PEDF sera produit par les cellules transplantées et devrait inhiber la croissance des vaisseaux sanguins.
- Qu'entend-on par « angiographie à la fluorescéine ou indocyanine verte » ?
Cette méthode permet de visualiser les vaisseaux situés au fond de votre œil et d'identifier les saignements le cas échéant. Un agent de contraste vous sera injecté en intraveineuse dans le bras. Cet agent de contraste rend votre sang visible aux appareils d'enregistrement spécifiquement utilisés lors de l'angiographie à la fluorescéine, de manière à ce que vos vaisseaux soient visibles sous la forme de lignes blanches. Au bout de quelques minutes l'agent de contraste est complètement décomposé.
- Qu'entend-on par « transfection » ?
De manière à stimuler vos cellules de l'iris à produire du PEDF, nous allons modifier leur information génétique. Cette information, contenue dans le génome, est localisée dans le noyau de chaque cellule. Dans cette étude nous introduirons le gène humain du *PEDF* (dont l'expression est suffisante dans les cellules de votre corps, mais pas dans les cellules transplantées) dans les cellules isolées lors de votre biopsie de l'iris. Ce procédé de modification génétique est appelé transfection.
- Qu'entend-on par « plasmide » ?
Un plasmide est un petit morceau de matériel génétique. Deux plasmides seront utilisés dans l'étude présentée ici ; l'un contenant la transposase et l'autre contenant le transposon (voir ci-dessous). Ces deux plasmides seront introduits ensemble dans le noyau de la cellule, contenant le matériel génétique de chaque cellule, où le gène thérapeutique (ici le *PEDF*) sera excisé du plasmide (transposon) puis introduit dans le matériel génétique de la cellule.
- Qu'entend-on par « transposon » et « *SB100X* transposase » ?
Afin de pouvoir s'intégrer dans le génome de la cellule, le gène *PEDF* doit être combiné avec des structures génétiques spéciales. Les molécules utilisées dans cette étude sont un transposon et la transposase *SB100X*. *SB100X* indique qu'il s'agit d'une forme particulièrement efficace de transposase.
- Qu'entend-on par « non-viral » ?
Dans de nombreuses études utilisant un gène thérapeutique, le gène introduit dans le génome pénètre dans la cellule à l'aide d'un virus inactivé. Notre étude contourne l'utilisation de tels virus, pouvant, bien qu'étant inactivés, provoquer des réactions inflammatoires, par l'utilisation du système de transposition présenté ci-dessus, ne présentant aucune substance ni aucun facteur viral.



Déclaration de consentement écrite pour la participation à une étude

- Veuillez lire attentivement ce formulaire.
- N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Numéro BASEC (après soumission) :	
Titre de l'étude :	<p>TITRE SCIENTIFIQUE: Phase Ib/IIa Safety And Tolerability Study Of Subretinal Transplantation Of PEDF-Transfected, Autologous Iris Pigment Epithelial (IPE) Cells In Patients, With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD)</p> <p>TITRE USUEL: Safety and agreeableness study of transplantation of genetically modified patient-derived Iris cells in patient eyes suffering from wet AMD</p>
Institution responsable (promoteur) (adresse complète) :	<p>Hôpitaux Universitaires de Genève 4 Rue Gabrielle Perret-Gentil CH-1206 Genève Représentative: directrice de l'étude</p>
Lieu de réalisation de l'étude :	<p>Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève Service d'ophtalmologie</p>
Directeur / directrice de l'étude (nom et prénom en caractères d'imprimerie) :	<p>Prof. Gabriele Thumann</p>
Participant / participante (nom et prénom en caractères d'imprimerie) :	
Date de naissance :	<input type="checkbox"/> femme <input type="checkbox"/> homme

- Je déclare avoir été informé(e), par le médecin soussigné, oralement et par écrit, des objectifs et du déroulement de l'étude sur le dispositif médical étudié ainsi que des effets présumés, des avantages, des inconvénients possibles et des risques éventuels.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à l'étude. Je conserve la feuille d'information datée du 29 novembre 2018 dans sa version 01 (deux parties) et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite. J'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur l'étude précitée.
- Je prends part à cette étude de façon volontaire. Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à participer à l'étude, sans que cela n'ait de répercussion défavorable sur la suite de ma prise en charge médicale.
- J'ai été informé(e) de l'existence possible d'autres traitements et thérapies.
- J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- Je suis informé(e) qu'une assurance a été souscrite pour couvrir les dommages que je pourrais subir et dont je pourrai prouver qu'ils sont imputables à l'étude.
- J'accepte que mon médecin de famille soit informé de ma participation à l'étude.
oui non



- En cas de découvertes fortuites, je désire
 - a) être informé dans tous les cas,
 - b) ne pas être informé,
 - c) laisser la décision à la personne suivante :

- Je sais que mes données personnelles peuvent être transmises à des fins de recherche uniquement sous une forme codée. J'accepte que les spécialistes compétents du mandataire de l'étude, des autorités et de la Commission d'éthique cantonale puissent consulter mes données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.

- Je suis conscient(e) que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant la durée de l'étude. Le directeur de l'étude peut m'en exclure à tout moment dans l'intérêt de ma santé.

Lieu, date	Signature du participant / de la participante

Attestation du médecin-investigateur : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cette étude conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part à l'étude, je m'engage en l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Signature du médecin-investigateur