

MEDICAMENTS A L'ETUDE

Si un traitement par Prograf, Adoport, Envarsus ou Advagraf est initié en routine avant la première randomisation ?

- Si le bras de la randomisation est celui du traitement déjà débuté, le patient continue avec le même médicament.
- Si le bras de randomisation nécessite de switcher sous Advagraf ou Envarsus, il faut se reporter aux règles définies par les RCP à savoir :
 - o Pour Envarsus : " Pour les patients receveurs d'une allogreffe traités par Prograf (libération immédiate) deux fois par jour ou Advagraf une fois par jour, la substitution par Envarsus en une prise par jour, devra se faire sur la base d'une dose quotidienne totale selon un rapport 1:0,7 (mg:mg). Par conséquent, la dose d'entretien d'Envarsus doit être inférieure de 30 % à celle de Prograf ou d'Advagraf. "
 - o Pour Advagraf : " La substitution par Advagraf une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de Prograf gélules deux fois par jour, devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg). "

Traitement par évérolimus ?

C'est un critère de non-inclusion mais si le médecin décide d'introduire de l'évérolimus après, l'inclusion au cours de l'étude par exemple dans une stratégie d'épargne des anticalcineurines, le patient reste dans l'étude. Il n'y aura pas d'exclusion secondaire mais cela sera pris en compte dans l'analyse statistique.

Des patients sous Myfortic ou Néoral ou Everolimus peuvent-ils être inclus ?

Oui s'ils sont switchés sous Envarsus ou Advagraf ou Cellcept avant la quatrième semaine après transplantation.

Est-il possible de changer la dose de Cellcept d'un patient qui aurait des problèmes d'effets indésirables ?

Oui c'est possible tout au long de l'étude hormis 4 jours avant l'AUC de V5b pour les patients des bras Cellcept 1 fois/jour (bras B et D).

Arrêt du Cellcept : le patient sort-il de l'étude ?

Non le patient poursuit l'étude, l'arrêt du traitement doit être notifié dans la section « traitements IS » du CRF et cela sera pris en compte dans l'analyse statistique.

Il est demandé que le patient garde toutes les boîtes et blisters même vides et les rapporte. Pour quelle raison : y a-t-il de la comptabilité à faire ? Est-ce que tout doit être conservé jusqu'au monitoring par exemple ?

La conservation des boîtes et blisters a pour seul objectif vous aider, équipe investigatrice et patient, à tracer les numéros de lots et les dates de péremption si les carnets ne sont pas bien complétés par le pharmacien qui a dispensé le traitement. Une fois la complétion des carnets vérifiée, il est inutile de les conserver. Il n'y aura pas de monitoring sur ce point.

QUESTIONNAIRES ET CARNETS PATIENTS

Quand les distribuer ?

- Destinés au pharmacien d'officine qui dispense les immunosuppresseurs, les carnets patients assurent la traçabilité des médicaments à l'étude (N° de lot, date et dose). Ils sont à distribuer au patient dès M1 (c'est-à-dire V2) jusqu'à M12 (V6) pour que le patient les fasse compléter à la pharmacie puis les rapporte complétés au centre investigateur à la visite suivante.
- Les auto-questionnaires BAASIS, GSRS, MTSODS, et SF-36 destinés à évaluer la qualité de vie, l'adhésion et certains événements indésirables sont à distribuer au patient dès V1 jusqu'à V6 pour que le patient les complète et les rapporte à la visite suivante.
- L'auto-questionnaire d'acceptabilité des VAMS est à distribuer une seule fois pendant l'étude à la visite de votre choix, l'essentiel étant de le récupérer complété avant V7.
- Un schéma récapitulatif figure en fin de document.

Quand le patient doit-il compléter les auto-questionnaires (qualité de vie, adhésion, EI spécifiques) ?

Les auto-questionnaires BAASIS, GSRS, MTSODS, et SF-36 peuvent être complétés par le patient en salle d'attente le jour de sa consultation, ou à son domicile pour qu'il les rapporte à la visite suivante.

Comment compléter le carnet patient couvrant la période M3-M6 pour les patients passés à 1 prise par jour de MMF (bras B et D) ?

- Entre M3 (V4) et M6 (V5b), le patient garde le même carnet M3 et le complète pendant 3 mois jusqu'à la V5b comme dans l'exemple ci-dessous.

Cellcept				
Date	Dose	J'ai pris	Numéro de lot	Fréquence
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / matin ___ comprimés de 500 mg / matin	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / soir ___ comprimés de 500 mg / soir	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / matin ___ comprimés de 500 mg / matin	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / soir ___ comprimés de 500 mg / soir	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / matin ___ comprimés de 500 mg / matin	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour 1 fois par jour
Du ___/___/___ Au ___/___/___	___ mg / jour	___ comprimés de 250 mg / soir ___ comprimés de 500 mg / soir	Comprimés de 250 mg : ___ Comprimés de 500 mg : ___	2 fois par jour 1 fois par jour

A compléter de M3 jusqu'au passage à une prise par jour

Pour les bras B et D (MMF une prise par jour)

- Le patient rapporte le carnet M3, complété, à la visite V5b et le carnet M6 lui est alors remis pour la période allant de M6 jusqu'à M12 (V6).

- Un schéma récapitulatif figure en fin de document.

Que faire si la pharmacie qui délivre le traitement immunosuppresseur ne veut pas compléter le carnet patient ?

- Nous avons rédigé un courrier explicatif à destination du pharmacien que le patient pourra donner avec son carnet : pensez à le donner en même temps que le carnet patient vierge
- Au minimum, le pharmacien devra apposer le tampon de la pharmacie sur le carnet patient qui pourra être complété par le patient (numéro de lot et posologie), aidé ou non de l'équipe investigatrice grâce aux boîtes que le patient aura rapportées.

Qui complète le carnet patient si le patient est hospitalisé pendant l'étude ?

C'est à l'équipe investigatrice de compléter le carnet patient, éventuellement aidée de la PUI qui délivrera les immunosuppresseurs le temps de l'hospitalisation.

RANDOMISATION

Quand faire la 2ème randomisation ?

La randomisation entre MMF 1 prise/jour et 2 prises/jour doit être faite entre la fin de la visite V5a et 4 jours minimum avant l'AUC de MMF de V5b, selon ce qui est le plus pratique pour le centre investigateur. Le plus simple est donc de la faire au cours de la visite V5a afin que le patient reparte avec l'ordonnance et les consignes correspondant à son bras de randomisation.

Qui peut faire les randomisations ?

Les 2 randomisations peuvent être réalisées par un médecin investigateur ou par un ARC/TEC qui aura ses propres codes. La procédure de randomisation est décrite dans le guide d'utilisation de l'eCRF Ennov Clinical.

TESTS DE GROSSESSE

Quand faut-il réaliser les tests de grossesses pour une femme en âge de procréer ?

- Avant l'initiation du traitement par MMF : vérification de la concentration de β HCG sanguine lors de la visite d'inclusion (critère de non-inclusion)
- Tous les mois pendant la durée de l'étude des tests sanguins (ou urinaires si besoin ponctuel sachant que seuls les tests sanguins sont budgétisés dans la convention).
- Tout test urinaire positif doit être confirmé par un bilan sanguin.

RECRUTEMENT

La résection partielle du colon est-elle un critère de non inclusion ?

OUI. Peu importe la taille de la résection, partielle ou totale, il s'agit d'un critère de non-inclusion.

La sténose biliaire est-elle un critère de non inclusion ?

NON. Un patient avec un sténose biliaire peut être inclus.

Est-il possible d'inclure un patient sous nutrition entérale ?

OUI. La nutrition entérale n'est pas un critère de non-inclusion.

L'inclusion d'un patient est-elle possible après sa sortie d'hospitalisation ?

OUI. L'inclusion d'un patient reste possible même après sa sortie d'hospitalisation, à condition que la fenêtre de la visite d'inclusion (V1), soit 3 semaines \pm 1 semaine après la greffe, soit respectée.

Peut-on inclure un patient avec un antécédent de rejet aigu pendant le premier mois post-greffe ?

OUI. Il s'agit d'un patient "à risque" immunologique mais l'analyse statistique en tiendra compte.

La visite de pré-inclusion et la visite d'inclusion peuvent-elles être faites en même temps ?

NON. Il est préférable de laisser aux patients un temps suffisant de réflexion.

L'étude promue par le CHU de Rennes HALT N° CT 06535945 rencontre-t-elle le critère de non-inclusion N° 13 ?

NON. La signature du consentement de HALT intervient avant la transplantation néanmoins, la fin de l'étude étant à J28 le recrutement dans EASY est possible.

Est-il possible d'inclure quel que soit le traitement d'induction ?

OUI.

L'administration d'antifongiques azolés constitue-t-elle un critère de non inclusion ?

NON. Le STP du tacrolimus permet d'ajuster la posologie en cas de nécessité d'antifongiques azolés, qui par ailleurs ne sont pas prescrits au long cours. Il convient en revanche de notifier l'administration d'antifongique azolé dans le CRF, avec les traitements concomitants.

PENDANT L'ETUDE

Quel est le devenir du patient en cas d'introduction d'Évérolimus ?

En cas d'introduction d'Évérolimus, le patient n'est pas exclu de l'étude. Il sera analysé en ITT et pas en *per protocole*.

Les dates de visite sont-elles déterminées à partir de la date de transplantation ou d'inclusion ?

Le J0 est le jour de la transplantation : la V7, par exemple, a lieu 18 mois après la greffe.

Est-ce que tous les patients font la visite 5b ?

Oui tous les patients font la visite V5b, mais seuls les patients des bras à 1 prise par jour de Cellcept (B et D) auront une AUC de Cellcept.

Les AUC de MMF et de tacro seront-elles rendues et les posologies doivent-elles être adaptées en fonction de l'AUC ?

- NON. Le protocole n'impose aucune modification du suivi thérapeutique qui reste à la discrétion des cliniciens selon les habitudes du centre.
- La seule contrainte est de ne pas modifier la dose de MMF entre le switch de 2 prises vers 1 prise par jour (bras B et D) à V5a (M5) et l'AUC de MMF à V5b (M6).

En dehors de ces périodes, et pour les patients dont le bras ne nécessite pas de switch, des ajustements sur les C_0 ou AUC ou la clinique sont possibles.

PRELEVEMENTS POUR LES AUC

Cas des patients qui viennent de loin donc qui prennent leur traitement immunosuppresseur le matin mais qui sont vus en consultation l'après-midi :

- AUC tacrolimus : proposer aux patients de faire les prélèvements par VAMS le lendemain de la visite si les horaires ne sont pas compatibles avec ce qu'impose leur consultation à l'hôpital (trajet en voiture, examens de routine, salle d'attente du service ou autre lieu non propice à la réalisation d'un prélèvement par VAMS).
- AUC de MMF : nécessité de prélever 20 min après la prise de Cellcept donc pas d'autre solution que de faire venir le patient en consultation le matin. Bien prévenir le patient de cette contrainte lors de l'information avant signature du consentement.

Pour les AUC de tacro qui seraient réalisées à l'hôpital, peut-on utiliser le sang qui reste dans la tubulure du prélèvement au bras ?

NON. La composition du sang capillaire et du sang périphérique n'est pas la même donc les AUC doivent être réalisées sur du sang capillaire pour rester comparable avec les autres centres.

Les prélèvements pour les AUC de MMF peuvent-ils être réalisé ailleurs qu'au pli du coude ?

OUI, à condition que ce soit du sang total périphérique.

Pour les patients qui réaliseront leur AUC de tacro à domicile avec le dispositif de prélèvement VAMS : y a-t-il un délai maximum pour poster le VAMS après le dernier prélèvement ?

Il n'y a pas de délai maximum imposé aux patients hormis « dès qu'ils peuvent, le plus rapidement possible ». On leur demande déjà beaucoup pour respecter les procédures de l'étude et le sang est relativement stable sur les VAMS. La consigne est de le faire rapidement pour ne pas oublier.

En cas de forte chaleur par exemple, le délai d'acheminement des VAMS ne pourrait-il pas affecter la qualité des prélèvements ?

Les tests préliminaires réalisés ont montré que le sang reste stable sur les VAMS jusqu'à 60°C pendant trois jours. C'est aussi l'une des raisons pour lesquelles nous recommandons de l'envoyer le plus tôt possible.

Peut-on utiliser du gel hydro-alcoolique pour le nettoyage des mains avant le prélèvement par VAMS ?

NON, il est préférable d'utiliser un savon plutôt que du gel hydro-alcoolique qui pourrait interférer avec le dosage de tacrolimus.

Peut-on mettre plusieurs gouttes pour saturer la matrice colloïdale ?

Oui, lorsque par exemple la première goutte n'a pas suffi à totalement remplir la matrice, il est tout à fait possible d'en ajouter une nouvelle pour la remplir. Vous pouvez vous référer au schéma ci-dessous pour savoir si la matrice est bien remplie ou pas.



Entre les trois prélèvements pour les AUC de tacrolimus, peut-on fermer le dispositif ou faut-il le laisser ouvert ?

Oui, il est d'ailleurs recommandé de le fermer. Cela permet de protéger les prélèvements.

Est-il possible de préparer les étiquettes en amont pour les patients ?

OUI, il est même recommandé de coller les étiquettes sur les dispositifs VAMS selon l'image ci-dessous, lors du premier prélèvement, pour orienter les 3 temps de prélèvements. Le patient pourra ainsi se référer à l'étiquette pour que les 2 prélèvements suivants soient déposés sur la bonne tigette.



Que faire si des prélèvements pour AUC de MMF sont prévus en routine aux même temps que ceux des AUC du protocole ?

Faire un seul prélèvement, prélever un aliquot de plasma pour la routine (max 500 µL) et transférer le reste de plasma dans le microtube de 2 mL destiné à l'étude.

Peut-on traiter en même temps les 3 tubes prélevés pour les AUC de MMF ?

OUI. Dans le service clinique, il est possible d'attendre que le dernier tube soit prélevé avant de faire partir les 3 tubes ensemble au laboratoire ou au CRB, sous réserve que les premiers tubes soient placés au réfrigérateur en attendant la centrifugation. Au laboratoire, ou au CRB, il est possible de centrifuger les 3 tubes ensemble.

Les tubes de plasma pour les AUC de MMF peuvent-ils être conservés à -80°C ?

OUI, aucun problème pour les échantillons biologiques, de plus les étiquettes sont résistantes à la congélation. Attention à utiliser un stylo résistant à -80°C pour compléter les étiquettes (par exemple un marqueur indélébile mais pas un stylo bille).

EVENEMENTS INDESIRABLES

Neutropénie : a-t-on des données sur les risques de neutropénie en cas d'administration de MMF en 1 prise/jour ?

La neutropénie est concentration et non dose-dépendante. L'hypothèse est que l'exposition sur 24h sera la même en une prise qu'en deux prises par jour donc aucun risque augmenté de neutropénie n'est attendu.

Des AUC supplémentaires de tacro et de MMF doivent être réalisée en cas d'EIG et de rejet aigu ?

OUI. Surtout si l'EIG correspond à un événement listé dans les critères de jugement secondaires notamment :

- événements gastro-intestinaux, en particulier les diarrhées
- infections ou maladie à CMV
- neutropénies
- sepsis
- insuffisance rénale
- diabète
- hypertension
- hyperlipidémie
- tremblements.

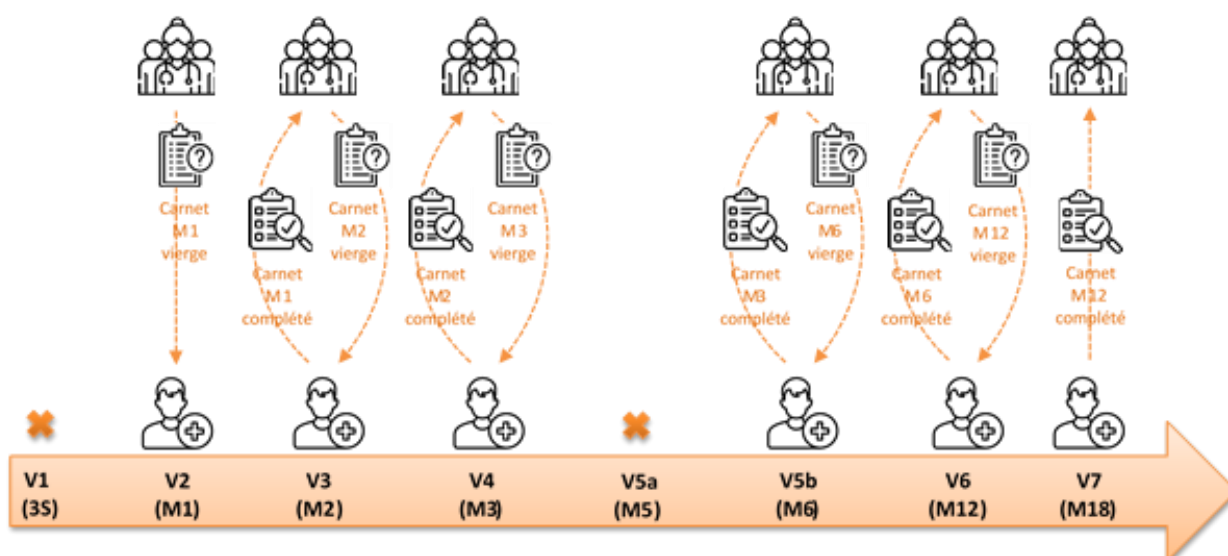
APRES LA FIN DE L'ETUDE

Au bout des 18 mois post-transplantation, après l'étude, comment poursuivre le Cellcept ?

Les cliniciens ont la possibilité de poursuivre en une prise par jour ou de reprendre en deux prises par jour.

Distribution des carnets patients de traçabilité des immunosuppresseurs au patient pour remplissage par le pharmacien lors de la dispensation, puis rapportés par le patient.

Les carnets patients sont identifiés ainsi M1, M2, M3, M6 et M12.



Distribution des auto-questionnaires (AQ) d'adhésion, qualité de vie et événements indésirables complétés et rapportés par le patient.

Les auto-questionnaires sont regroupés en un bloc agrafé qui n'est pas identifié car c'est le même à distribuer à chaque visite.

