

EVRIOS

Foire aux questions

Ce document répertorie les réponses aux questions posées lors des mises en place des centres participant à l'étude EVRIOS.

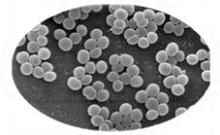
Vous pouvez retrouver cette FAQ ainsi que de nombreux documents de l'étude sur l'eCRF : <https://chu-rennes.hugo-online.fr/CSOnline/>

Connectez-vous avec vos identifiants à l'étude EVRIOS puis cliquer sur documentation de l'étude.



Sommaire

1. Critères d'éligibilité / Sélection des patients.....	2
2. Randomisation.....	3
3. Critères de jugement « échec ».....	3
4. Déroulement des visites/Examens	4
a) Calendrier des visites.....	4
b) Recueil des données.....	4
c) Visite J5-J7.....	5
d) Visite S24 : est-ce possible de la réaliser par téléphone ?.....	5
5. RIMACTAN® : traitement, prescription & posologie	5
a) Prescription	5
b) Administration	6
c) Durée	6
d) Posologie.....	7
6. Bactériologie.....	8
7. Examens biologiques	9
8. Sous-étude.....	10
9. Bonnes Pratiques Cliniques / Réglementaire	11
10. Logistique	12
11. Autres	12



1. Critères d'éligibilité / Sélection des patients

- ✓ **Quelle est la raison du critère de non-inclusion « Patients nécessitant l'utilisation impérative d'un traitement dont l'efficacité est fortement diminuée par la rifampicine : anticalcineurines, antiprotéases et nevirapine » ?**

Ce critère de non-inclusion est lié aux fortes interactions médicamenteuses chez des patients ayant des pathologies lourdes (greffés, VIH) avec des traitements multiples donnant déjà beaucoup d'effets indésirables et pour lesquels les risques de changements de traitements sont importants et non souhaitables.

- ✓ **Quelle est la raison du critère de non-inclusion « Personne bénéficiant d'un régime de protection légale » ?**

Dans le cas de ces personnes, les modalités de recueil du consentement sont trop compliquées (présence du curateur ou du tuteur, voire juge de tutelle, etc). La population ciblée dans le protocole est assez large pour que l'absence de ce type de patients ne soit pas préjudiciable aux inclusions.

- ✓ **Peut-on inclure tous les patients atteints d'une infection ostéoarticulaire à staphylocoque sensible :**

- Quelle que soit l'infection ?
 - Infection à tous les staphylocoques sensibles à la Rifampicine
- Quel que soit le matériel ?
 - Oui (y compris les ostéosynthèses, et aussi en l'absence de matériel, c'est le seul critère de stratification de l'étude, avec le centre de prise en charge)
- Quelle que soit la localisation de l'infection, y compris les spondylodiscites ?
 - Oui
- Même si le patient est atteint d'une pathologie infectieuse dont le traitement antibiotique prévu est de 4 semaines, comme c'est le cas pour l'arthrite?
 - Non, le protocole prévoit un traitement d'antibiothérapie entre 6 et 12 semaines, incluant les antibiothérapies en IV précédant l'inclusion. Le traitement de rifampicine doit être au minimum de 2 semaines suite à l'inclusion, car nous avons estimé que nous aurions du mal à juger des critères principaux et secondaires de l'étude avec des durées plus courtes. Un traitement de 4 semaines (dont 2 de Rifampicine) n'est pas possible selon le protocole.

- ✓ **Si toutes ces possibilités sont acceptées, comment va-t-on analyser et comparer les différents sous-groupes (infection sous-crânienne vs infection du genou ?)**

Le critère principal est un critère d'efficacité et les critères secondaires sont des critères de tolérance. Il n'y a pas de bonnes raisons de comparer des sous-groupes et il n'a pas été prévu de stratification en ce sens.

- ✓ **Est-ce possible d'inclure un patient qui aurait débuté son antibiothérapie par de la rifampicine en IV ?**

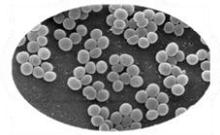
Non : d'une part, la rifampicine est le médicament principal étudié et il ne peut être introduit avant la randomisation ; d'autre part, l'un des critères secondaires de l'étude est la tolérance de la voie orale, et nous n'avons donc pas prévu d'administration en IV dans le cadre du protocole.

- ✓ **L'infection peut-elle être pluri ou monobactérienne ?**

Elle peut être plurimicrobienne, c'est la raison pour laquelle le nombre d'antibiotiques associés à la rifampicine n'est pas limité.

- ✓ **Le patient ne doit pas prendre de rifampicine à l'inclusion. S'il en a reçu avant l'inclusion, quel est le délai entre l'arrêt de la rifampicine et une possible inclusion?**

La rifampicine doit avoir été stoppée au moins 24h avant l'inclusion pour que le patient puisse être inclus.



FAQ

- ✓ **Pourquoi ne pas prendre en compte les données hépatiques et rénales dans les critères de non inclusion ?**

Les investigateurs ont souhaité des critères d'éligibilité au plus près des conditions réelles de la pratique courante. Les investigateurs restent décisionnaires quant à l'inclusion d'un patient au-delà des critères d'éligibilité. On part du principe que le clinicien a déjà fait le choix de la rifampicine avant la randomisation, et c'est seulement le choix de la dose qui est randomisée. Si le clinicien estime que le risque de prescrire la rifampicine est trop grand, il ne randomise pas.

- ✓ **Le critère « personne bénéficiant d'un régime de sécurité sociale » inclut-il les personnes bénéficiant de la CMU et de l'AME ?**

Ce critère inclut les personnes bénéficiant de la CMU mais pas de l'AME qui n'est pas un régime d'assurance maladie.

- ✓ **Peut-on inclure les patients en attente du 2^e temps de chirurgie lors d'une stratégie en 2 temps long ?**

Oui, sous réserve de ne pas faire plus de 3 mois d'antibiothérapie entre les 2 temps.

- ✓ **Les critères de sélection permettent l'inclusion de patients à un stade avancé de pathologies et/ou grabataires. Quid pour le suivi à 13-15 mois ?**

Eviter d'inclure des patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an.

2. Randomisation

- ✓ **Qui peut randomiser ?**

La randomisation est une prescription. Dans le cadre de cette étude, seul un investigateur peut randomiser.

- ✓ **Si l'infection a été décelée sur matériel, et que celui-ci a été ôté, comment randomise-t-on ? Avec ou sans matériel ?**

La question de la présence du matériel se pose au moment de la randomisation. Si le matériel a été enlevé avant la randomisation, c'est une infection sans matériel (il n'y a notamment plus d'interface os/matériel à traiter, qui est probablement une des sources d'échec des IOA sur matériel).

- ✓ **Si l'infection est localisée sur une articulation sans matériel, mais que le patient a du matériel situé à un autre endroit qui est le site initial de l'infection, comment randomise-t-on ? Avec ou sans matériel ?**

La question de la présence du matériel est liée à l'efficacité probable du traitement au site de l'IOA. Dans ce cas, c'est une infection sans matériel (il n'y a pas d'interface os/matériel à traiter au site de l'infection).

- ✓ **Le spacer est-il considéré comme matériel ?**

Oui (il vient en général se substituer directement à une prothèse).

3. Critères de jugement « échec »

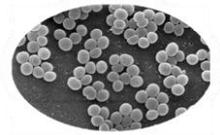
- ✓ **Si la rifampicine est arrêtée et que les autres antibiotiques sont maintenus, parle-t-on d'échec ?**

Non, on ne parle pas d'échec.

- ✓ **Qu'est-ce que l'échec possible ? Si récurrence durant l'année, est-ce un échec ? Même si récurrence et guérison dans l'année ?**

Si c'est le même germe sur le même site, alors on parle d'échec certain. Si ce n'est pas documenté, c'est un échec possible. Si c'est un autre germe, ce n'est pas un échec.

En cas d'échec < 1 an, réaliser le prélèvement et bien indiquer au laboratoire d'étiqueter le prélèvement EVRIOS. Garder toutes les souches d'intérêt tout le long de la participation à l'étude.



✓ **Si le traitement de rifampicine est prolongé, est-ce un échec ?**

- Prolongation > 12 semaines : non ce n'est pas forcément un échec clinique sauf s'il y a des signes d'échec. S'il y a une prolongation pour « effet parapluie » (c'est à dire la prolongation d'un traitement alors qu'il n'y a pas de signes cliniques d'échec), ce n'est pas un échec.
- Prolongation entre x semaines et 12 semaines ? Non

Si le traitement est arrêté avant la fin de la prescription pour cause de persistance ou de reprise de l'infection initiale, c'est un échec.

4. Déroulement des visites/Examens

a) *Calendrier des visites*

Il est bien précisé que le calendrier des visites de l'étude est calé sur la **date de première prise du RIMACTAN® étiqueté « EVRIOS »**, soit J1.

Suite à vos remarques lors des mises en place, un amendement au protocole concernant notamment le calendrier des visites a été déposé aux autorités et accepté le 03/05/2016.

b) *Recueil des données*

✓ **Température du patient : s'il existe plusieurs valeurs pour cette donnée, laquelle faut-il retenir ?**

Dans ce cas, il faut renseigner la valeur la plus élevée de la journée.

✓ **Quelle est la date du diagnostic ?**

La date de diagnostic correspond à la date des premiers signes infectieux.

✓ **Date des premiers signes infectieux : est-ce sur l'épisode actuel ou sur la première infection ?**

Les premiers signes infectieux recueillis sont sur l'épisode actuel

✓ **Type d'infection : doit-on cocher « prothèse infectée » ou « infection sur matériel (hors prothèse) » ou « infection sur spacer » si le matériel infecté a été enlevé avant la randomisation ?**

Dans ce cas, il faut renseigner prothèse infectée

✓ **Comment recueillir les antécédents ?**

Antécédents d'intérêt : tous ceux comprenant des traitements encore en cours influençant les fonctions cardio-vasculaires, pulmonaire, digestives, hépatiques et rénales.

Antécédents liés à l'infection, liés au matériel...

En cas de doute ou d'antécédents n'entrant pas dans la description faite ci-dessus, demander à l'investigateur principal.

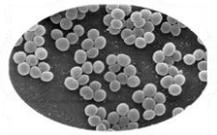
D'une façon générale, indiquer les antécédents cités dans le courrier de sortie d'hospitalisation ainsi que ceux pour lesquels il y a un traitement en cours et les antécédents infectieux. Ne pas prendre ceux que l'on retrouve dans des courriers plus anciens.

✓ **Quels traitements antibiotiques recueillir ?**

Les antibiotiques recueillis sont ceux donnés depuis le début de l'infection du site opératoire concerné qui justifie l'inclusion dans l'étude.

✓ **Doit-on imposer au chirurgien de faire la radiographie à 1 an systématiquement ? Doit-on respecter exactement la visite ou y a-t-il un délai possible ?**

Les radiographies demandées dans l'étude sont celles réalisées dans la pratique courante. La Radiographie à 1 an n'est pas imposée mais elle est considérée comme une bonne pratique. Le protocole est l'occasion de ne pas l'oublier. S'il y a des radiographies supplémentaires, il faut noter la date de la radiographie.



✓ **Si la radiographie n'est pas réalisable, peut-on faire un scanner ?**

Si la radiographie n'est pas réalisable, il est possible de faire un scanner, mais cela n'est pas une obligation.

c) Visite J5-J15

✓ **La visite J5-J15 est-elle obligatoire pour un patient ne participant à la sous-étude pharmacologique ?**

La visite J5-J15 est obligatoire. Elle permettra d'évaluer les effets secondaires liés au traitement après la phase de stabilisation. En cas d'intolérance, elle permettra également une adaptation de la posologie.

✓ **Est-ce possible de la réaliser par téléphone ?**

La visite « J5 à J15 » peut être réalisée par téléphone, pour les patients ne participant à la sous-étude. Si cette visite est réalisée par téléphone, il faudra remplir la page sur les effets secondaires et cocher « non fait » pour le reste du bilan biologique et clinique.

d) Visite S24

✓ **Est-ce possible de la réaliser par téléphone ?**

De même, la visite S24 peut être réalisée par téléphone.

5. RIMACTAN® : traitement, prescription & posologie

a) Prescription

✓ **Pourquoi avoir choisi le Rimactan® comme forme de Rifampicine ?**

Le protocole de départ prévoyait des délivrances du produit « local » par chaque pharmacie hospitalière puis par la pharmacie de ville comme nous l'avions fait dans le protocole DATIPO. Pour des raisons de traçabilité ces modalités ne sont plus acceptées par l'ANSM. De ce fait, la pharmacie du CHU de Rennes est devenue pharmacie coordonnatrice pour les commandes, l'étiquetage et la distribution des unités du traitement expérimental. En l'occurrence, le Rimactan® est la forme de rifampicine actuellement au marché du CHU de Rennes. Par ailleurs, c'est la forme la moins chère (la Rifadine® représentait une majoration de coût de 25%).

✓ **Prescription de Rifampicine > 1000 mg / jour & risque iatrogène**

Les recommandations de la SPILF de 2009 dans les infections ostéo-articulaires sont bien de 20 mg/kg et il n'est nullement fait état d'une limitation liée au poids ; 100 kg est souvent la limite utilisée par les pharmacologues.

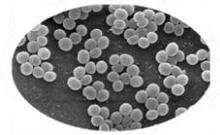
Par ailleurs, l'une des raisons fondamentales de l'étude EVRIOS est que la plupart des études de la littérature ne rapportent pas de relation dose/effets secondaires avec la rifampicine. Un essai récent (PanACEA MAMS TB 01) avec 35 mg/kg de rifampicine pendant 12 semaines dans la tuberculose rapporte 14% d'effets secondaires grade 3 contre 10% dans le bras standard de 10 mg/kg...

Si effectivement la dose proposée n'est pas tolérée, rien n'empêche de la réduire secondairement, comme cela est précisé dans le protocole (la réduction de dose est l'un des critères de jugement secondaire). Mais les investigateurs qui se sentiraient gênés par de « trop fortes » doses chez les patients en surpoids sont bien sûr libres de ne pas inclure au-delà de 80 kg.

✓ **La Rifampicine peut-elle être donnée avant J1 ?**

Non, car c'est sur le critère posologie que l'on randomise, et l'on part du principe que les intolérances se manifestent plutôt rapidement. Randomiser après quelques jours de rifampicine consisterait à présélectionner des patients qui ont bien toléré la posologie initiale choisie...

✓ **A quoi correspond J1 ? La première administration du traitement à l'étude doit-elle avoir lieu à J1, jour de randomisation ? Est-ce possible de randomiser le**



vendredi pour avoir les traitements et démarrer celui-ci le samedi ? Est-ce possible de randomiser le samedi ou le dimanche et débiter le traitement le lundi ?

La première administration du traitement à l'étude n'aura pas forcément lieu le jour de la randomisation. J1 est la date de début de traitement par RIMACTAN®, elle est collectée dans le cahier d'observation. Le patient est randomisé dans la foulée du recueil du consentement. Le patient prend sa première dose dans la journée ou le lendemain matin en général, mais le début du traitement peut être décalé, si et seulement si cela n'induit pas de perte de chance pour le patient.

✓ **L'ordonnance rifampicine peut-elle être signée par un interne ?**

C'est le cas dans la pratique courante. Les internes devront donc être inscrits sur la feuille de délégation de tâches si c'est le cas pour EVRIOS.

Il faudra indiquer une délégation de prescription sur la liste de délégation de tâches.

✓ **Est-ce légal de dispenser le traitement à l'étude pour toute la durée du traitement en une seule fois ?**

Dans le cadre d'un essai, c'est légal. La légalité de la prescription de 4 semaines fait référence au code de la sécurité sociale (c'est une question de remboursement : par exemple la caisse des français à l'étranger autorise légalement des délivrances de traitement de 12 mois).

✓ **Si un patient supporte mal la rifampicine per os, peut-on passer par la rifampicine IV et conserver le patient dans l'étude ?**

Comme dans le cas d'une seconde prescription, la rifampicine en IV suivra le parcours de dispensation classique. Le patient continuera à être suivi dans le cadre du protocole et sera analysé en conséquence.

✓ **Est-ce possible de réaliser une dotation globale ou semi-globale au service ?**

La dotation globale ou semi-globale n'est pas prévue. Cependant les boîtes de traitements ne sont pas numérotées et ne sont donc pas spécifiquement attribuées à un patient lors de la randomisation. Il est donc possible de réaliser une dotation au service.

Dans ce cas, il est impératif :

- de tracer chaque dotation au service (envoi et réception : nombre d'UT, n° lots, date d'expiration, dates réception et envoi, signatures)
- de dater et signer les ordonnances pour chaque patient et de les transmettre à la pharmacie.

b) Administration

✓ **Ya-t-il des recommandations spécifiques concernant la prise du Rimactan® ?**

La prise de la rifampicine (que ce soit le Rimactan®, une autre spécialité ou un générique) pendant le repas diminue habituellement la biodisponibilité de l'ordre de 25%, c'est la raison pour laquelle il est conseillé de le prendre à jeun.

✓ **Que faire en cas d'oubli du médicament ? Si reprise, dans quel délai ?**

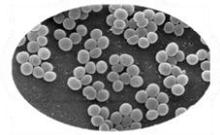
Prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon l'horaire prévu. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, prendre seulement cette dose selon l'horaire prévu. Ne pas doubler la dose.

✓ **Que faire en cas de vomissements du médicament ? Si reprise, dans quel délai ?**

Se référer à la pratique courante. Si les gélules ne sont pas visibles dans les vomissements, elles sont considérées comme absorbées.

c) Durée

✓ **Pourquoi faut-il prescrire entre 6 et 12 semaines de traitement antibiotique ?**



FAQ

Ce sont les recommandations (6 semaines de traitement pour les infections pour lesquelles on a changé le matériel et 12 semaines de traitement lorsqu'il n'y a pas de changement de matériel)

La durée du traitement prescrite sur l'ordonnance « RIMACTAN® - EVRIOS » correspond bien à la durée totale du traitement pour l'infection ostéo-articulaire, et ne se limite pas à la durée d'hospitalisation.

La durée de l'antibiothérapie doit être de 6 semaines minimum et 12 semaines maximum, incluant l'antibiothérapie par voie intraveineuse.

Si, par exemple, le sujet a déjà eu une semaine de traitement par voie intraveineuse, la prescription de l'antibiothérapie per os devra donc être de 5 semaines pour avoir 6 semaines d'antibiothérapie incluant la voie i.v. Si d'emblée, le traitement antibiotique (incluant les antibiotiques en intraveineuse) doit être supérieur à 3 mois, le patient ne doit pas être inclus. L'ANSM, dans son examen du protocole EVRIOS, a bien insisté sur le fait que l'antibiothérapie (incluant la voie iv) ne doit pas dépasser 3 mois.

✓ **Si l'investigateur souhaite prolonger la prescription, comment gérer la 2nde prescription ? Le patient sera-t-il considéré en échec ?**

Cela relève de la pratique courante. On n'est plus dans le cadre du protocole. Ce n'est donc plus le médicament expérimental qui est délivré. Une seule dispensation est prévue lors de cette étude.

L'un des objectifs secondaires est également la comparaison entre la durée prescrite et la durée réelle de traitement. Il est donc important que vous estimiez au mieux la durée de traitement.

La prolongation n'est pas un critère d'échec mais il faut documenter pourquoi on va au-delà de la durée prévue. Il faut le préciser sur la page des traitements dans l'e-CRF.

Une poursuite d'antibiothérapie au-delà de la durée prévue au moment de la randomisation (6 ou 12 semaines, incluant la voie IV) est considérée comme une déviation par rapport à ce qui était initialement prévu. Le sujet n'est pas sorti d'essai : il poursuit l'étude conformément au protocole jusqu'à la visite finale prévue 1 an après la fin du traitement expérimental (c'est-à-dire le RIMACTAN® étiqueté « essai clinique EVRIOS »). Les traitements antibiotiques pris pour la poursuite au-delà de 12 semaines seront reportés dans le cahier d'observation.

✓ **En cas d'arrêt ou d'adaptation temporaire de dose : quelle est la durée maximale pour conserver la notion de temporaire ?**

Tant que ce n'est pas définitif. À partir du moment où la posologie est modifiée, cela doit être notifié. Il faut indiquer dans l'e-CRF tout changement.

d) Posologie

✓ **Peut-on diminuer la posologie au cours du traitement ?**

Oui, dans tous les cas il faut l'indiquer au patient et bien le noter dans le dossier médical. Vous pouvez diminuer la dose selon votre souhait.

✓ **Si on diminue la posologie, peut-on diminuer de la dose que l'on souhaite ou faut-il passer à 10 mg/kg/j ?**

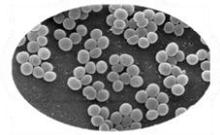
Vous pouvez diminuer comme vous le souhaitez, mais il est nécessaire de tracer par écrit la diminution.

✓ **S'il y a un changement de posologie pour intolérance, faut-il refaire une ordonnance au patient ou simplement l'indiquer au patient et le noter dans le dossier médical du patient ?**

Il ne faut pas refaire d'ordonnance, il suffit de l'indiquer dans le dossier médical du patient, dans l'e-CRF et le préciser au patient.

✓ **Puis-je augmenter la posologie au cours du traitement ?**

Non, cela n'est pas possible.



FAQ

- ✓ **Y a-t-il des doses minimales ou maximales autorisées dans le cas d'une adaptation ?**

Pas de limite inférieure, limite supérieure à 20 mg/kg/j

- ✓ **Que fait-on si le patient perd du poids pendant l'étude ? Faut-il adapter la posologie ?**

Non, cela n'est pas fait dans la pratique courante.

6. Bactériologie

- ✓ **Quels sont les types de bactéries recherchés ?**

La recherche des bactéries dans le cadre du protocole est identique à celle réalisées dans le cadre de la pratique courante du diagnostic microbiologique des IOA. Il n'y a pas de limitation par rapport à la pratique courante.

- ✓ **Combien de prélèvements positifs sont nécessaires pour déterminer une IOA à staphylocoques sensibles à la rifampicine ?**

Aucun seuil n'a été fixé pour respecter les pratiques habituelles de chaque centre voire de chaque service. Le nombre de prélèvements nécessaires pour cette étude est donc celui demandé dans la pratique courante de votre service.

En général, un seul prélèvement à *S. aureus* est suffisant (s'il est retrouvé sur plusieurs milieux de culture), et 2 ou 3 pour les prélèvements à staphylocoques à coagulase négative.

- ✓ **Y a-t-il un délai à ne pas dépasser entre le prélèvement et le techniquage des prélèvements ?**

Les staphylocoques sont des bactéries résistantes. Cependant, augmenter le délai entre le prélèvement et le techniquage peut induire des faux négatifs (autre souche bactérienne sensible dégradée avant techniquage). Il est donc préférable de ne pas différer l'examen au-delà de quelques heures (8 heures maximum).

- ✓ **Durée de conservation des souches**

Les souches de tout patient inclus dans EVRIOS sont conservées au minimum 13 à 15 mois dans le cadre de l'étude, c'est-à-dire jusqu'à la visite finale (1 an après la fin du traitement expérimental) prévue par le protocole EVRIOS afin de savoir si le patient est en échec ou pas. Selon la pratique courante de chaque centre, la durée de conservation minimale diffère de la durée de conservation des souches hors protocole.

De plus, pour les patients en échec, les souches pourront être conservées jusqu'à 39 mois, durée de la période d'inclusion et du suivi des patients, le transfert au CHU de Rennes étant prévu en fin d'essai. D'où la recommandation d'étiqueter les souches dès le début de la conservation afin d'éviter qu'elles ne soient détruites par erreur avant de connaître le statut « échec/absence d'échec » et le fichier Excel® « gestion des souches » pour avoir un suivi des souches concernées par EVRIOS.

- ✓ **Combien de types de germe faut-il conserver ?**

Les germes à conserver sont uniquement les staphylocoques.

- ✓ **Combien d'aliquots pour chaque type de germe doit-on conserver ?**

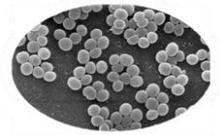
Il faut conserver un seul aliquot spécifique de l'étude, afin de comparer la souche initiale à la souche isolée en cas d'échec prouvé.

- ✓ **Si une souche de *S. aureus* est mise en évidence, doit-on conserver les autres souches pour envoi au CHU de Rennes ?**

Oui, si ce sont des staphylocoques.

- ✓ **Pour un patient en échec, si la même souche responsable de l'IOA est retrouvée, doit-on conserver les autres souches détectées pour envoi au CHU de Rennes ?**

Oui, si ce sont des staphylocoques.



FAQ

- ✓ **Si le patient inclus vient d'une clinique, le laboratoire du centre doit-il impérativement analyser les prélèvements ?**

Dans le cas d'un patient provenant d'une clinique, les prélèvements peuvent être analysés à la clinique ou être transmis au centre pour analyse. Dans tous les cas, toutes les informations concernant les prélèvements et les analyses ainsi que les souches doivent être transmises au laboratoire du centre.

- ✓ **Faut-il faire une deuxième mise en culture si le patient est en échec ?**

Il faut essayer de documenter les échecs, comme en pratique courante. Si de nouveau un staphylocoque est isolé, il sera comparé à la souche initiale (c'est la raison pour laquelle on conserve la souche initiale et la souche de l'échec).

- ✓ **Le laboratoire ne teste pas la rifampicine dans son antibiogramme standard. Que faire ?**

Selon les recommandations du CA SFM 2015, la rifampicine doit être intégrée dans l'antibiogramme standard. Compte tenu de la population étudiée, il est nécessaire de demander que cet antibiotique soit testé de façon systématique si un staphylocoque est mis en évidence en culture.

7. Examens biologiques

- ✓ **Test de grossesse**

Le test de grossesse sera fait à l'inclusion pour les femmes en âge de procréer afin de vérifier le critère de non-inclusion, mais ne sera pas refait en cours d'étude. Par contre, il sera recommandé aux patientes d'utiliser un moyen de contraception mécanique.

- ✓ **Calendriers des bilans biologiques : Quelle est la durée de validité du bilan biologique ? Doit-on refaire le bilan biologique à l'inclusion si celui-ci a été fait lors de la préinclusion ? Faut-il faire un bilan biologique à la visite de sélection et à J1 ? En cas de décalage entre le bilan et la visite, faut-il refaire le bilan le jour de la visite ?**

Les bilans biologiques sont réalisés dans la prise en charge habituelle et ont une validité de 7 jours sauf pour la visite J5-J15. Lors de la visite J5-J15, le bilan a une validité de 48h. Il est convenu que seront notés dans l'eCRF les résultats du bilan le plus proche de la visite. Le bilan de la pré-sélection peut être le même que celui de l'inclusion surtout s'il y a moins de 48h entre les deux. Dans ce cas, indiquer « non fait » sur le bilan biologique à J1. Un bilan postérieur à l'inclusion ne peut être accepté puisque le patient aura démarré son traitement. Par contre, une fois que le traitement est instauré, il est nécessaire de bien réaliser les bilans biologiques.

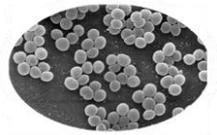
- ✓ **Les bilans biologiques doivent-ils être réalisés à jeun ? La glycémie doit-elle être faite à jeun ?**

Non, pas nécessairement. A noter que le protocole prévoit le dosage de la glycémie tant que le patient est sous traitement afin de surveiller la bonne tolérance ; par contre, le résultat n'est pas collecté dans l'eCRF.

- ✓ **Les bilans biologiques doivent-ils être faits obligatoirement dans le centre ou peuvent-ils être réalisés en ville avant la visite ?**

Ils peuvent être réalisés en ville, selon la pratique courante.

- ✓ **Si les valeurs biologiques sont hors norme, doit-on déclarer un évènement indésirable systématiquement ?**



Si un bilan biologique est hors norme, il sera noté en EI sauf si l'investigateur ne le juge pas « médicalement significatif ». Dans ce dernier cas, il sera noté « non significatif » sur le bilan biologique (afin d'éviter des questions lors du monitoring).

✓ **La créatinine est-elle suffisante pour déterminer une insuffisance rénale ?**

En soi non. Ce n'est pas l'objectif en pratique. Les médecins doivent calculer la fonction rénale.

✓ **Pourquoi ne réalise-t-on pas les dosages de bilirubine et γ GT ?**

Ils peuvent être réalisés mais ne sont pas recueillis dans le cadre du protocole. Le but est d'alléger au maximum le suivi lié au protocole, tout en laissant les investigateurs libres de leurs prescriptions habituelles.

✓ **Le facteur V est-il obligatoire même lorsque le taux de prothrombine est normal ?**

Il est possible de ne réaliser le facteur V que lorsque le taux de prothrombine est hors norme.

✓ **Quelle analyse du facteur V est demandée ? Analyse du déficit en facteur V (quantitatif) ou recherche de la mutation du facteur V (qualitatif) ?**

Analyse quantitative. Le but est de pouvoir relier une éventuelle toxicité à une insuffisance hépatocellulaire préalable.

✓ **A quoi correspond l'abréviation PAL dans la liste des données biologiques : phosphatase alcaline leucocytaire ou phosphatase alcaline ?**

Phosphatase alcaline.

8. Sous-étude

✓ **Comment décide-t-on des patients qui participeront à la sous-étude ?**

La proposition sera faite au fil de l'eau, sans sélection. On part du principe que l'on va proposer la sous-étude aux patients qui vont rester hospitalisés plus de 6 jours après la randomisation. C'est une population spécifique et donc un biais de sélection, mais il est connu a priori.

✓ **Comment gérer les prises de Rimactan® en 2 fois lors de la sous-étude ? Pour le prélèvement à 12h, le patient aura-t-il pris la seconde partie de son traitement ou non ?**

Tous les prélèvements sont réalisés avant la seconde prise de Rimactan®.

✓ **Au vu de la pratique habituelle concernant la durée d'hospitalisation, le choix des patients pour la sous-étude ne va-t-il pas créer un biais de sélection (patients encore hospitalisés et donc souvent âgés, polypathologiques, polymédiqués, dépendants...) ?**

Peu de patients sont nécessaires dans cette sous-étude pharmacocinétique. Il ne faut donc la prévoir que chez les patients dont on a effectivement prévu qu'ils restent plus de 6 jours après la randomisation et la première dose. Bien que peu nombreux cela devrait être suffisant. Ces patients ne seront pas représentatifs de l'ensemble, mais ce n'est pas un critère impactant sur l'analyse de la sous-étude.

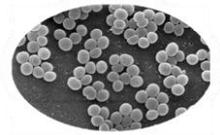
✓ **Quelle variation de temps peut être tolérée à chaque prélèvement ?**

Chaque prélèvement doit être réalisé aux heures indiquées afin d'assurer la meilleure analyse des résultats possible. Exceptionnellement, les prélèvements peuvent être décalés. Dans tous les cas, il est essentiel de **noter l'heure exacte** du prélèvement.

✓ **Quelle est la durée de stockage du prélèvement avant techniquage ?**

Chaque prélèvement doit être stocké à 4°C et techniqué dans l'heure qui suit. Une tolérance de 15 minutes maximum est acceptée.

✓ **Peut-on stocker les prélèvements à température ambiante ? Si oui, quel délai a-t-on pour techniquer ?**



Les prélèvements doivent être stockés à 4°C et transportés dans la glace du service vers le laboratoire. Attention, le tube de prélèvement ne doit pas être en contact direct avec la glace. Un sachet de transport permet d'isoler la glace du tube et donc d'éviter la lyse des hématies.

9. Bonnes Pratiques Cliniques / Réglementaire

✓ Qui peut signer le consentement ?

Seul un investigateur peut recueillir le consentement. Un investigateur est un médecin inscrit au Conseil de l'Ordre des Médecins. Il doit également être inscrit sur l'engagement de participation au protocole et sur la feuille de délégation de tâches, documents situés dans le classeur investigateur. Un interne ne peut donc pas signer un consentement.

✓ Doit-on respecter impérativement un délai de réflexion de 24h avant la signature du consentement ?

Suite à l'amendement au protocole accepté par les autorités compétentes le 24/04/2016, le délai de réflexion du patient doit être suffisant et non plus obligatoirement de 24h. En pratique, le recueil de consentement peut se faire le lendemain de l'information, avant la première administration de rifampicine.

✓ Mon centre ne participe pas à la sous-étude. Y a-t-il un consentement spécifique ?

Il n'y a qu'un seul type de consentement pour l'étude. Il est recommandé aux investigateurs de souligner aux patients que la partie sous-étude ne s'applique pas dans ce centre et l'équipe investigatrice peut cocher la case NON sur le consentement avant de remettre la notice d'information au patient.

✓ Mon centre participe à la sous-étude. Faut-il un deuxième consentement ?

Un seul consentement est prévu pour l'étude EVRIOS, incluant la participation à la sous-étude pharmacologique. D'où l'importance de bien répondre à la question « j'accepte de participer à la sous-étude pharmacologique : oui/non ». Cette mention doit absolument être cochée « oui » pour les patients participants à la sous-étude. Par défaut, si cette mention n'est pas cochée, elle sera considérée comme « non ».

✓ La participation du patient doit-elle être notifiée dans le dossier médical du patient ?

Il est rappelé que la participation du patient à EVRIOS et la date de signature du consentement doivent être inscrites dans le dossier médical.

✓ Faut-il obligatoirement mettre les ordonnances de prescription du Rimactan® dans le classeur investigateur ou peut-on les conserver dans le dossier médical du patient ?

La consigne du promoteur est de mettre les ordonnances originales dans le classeur pharmacie avec copie au patient, au moment de la dispensation. Celles-ci seront vérifiées lors du monitoring à la pharmacie.

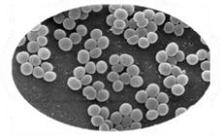
Si le centre a l'habitude de conserver un double de l'ordonnance dans le dossier médical du patient, une 2nde copie de la prescription du Rimactan® peut être mise dans le dossier médical.

✓ Est-ce possible d'avoir le formulaire d'EIG en ligne ?

Pour cette étude cela n'est pas possible.

✓ Quelles sont les valeurs de référence de laboratoire à fournir ?

Les valeurs de référence demandées lors des mises en place correspondent aux valeurs de référence de chaque analyse quantitative réalisée par le laboratoire pour obtenir les données recueillies au cours de l'étude (bactériologie, hématologie, biochimie, pharmacologie...).



10. Logistique

✓ **Comment envoyer les aliquots au centre coordonnateur ?**

La demande d'enlèvement sera faite par le promoteur en fin d'étude.

✓ **Y a-t-il un enregistreur de température lors du transport des traitements expérimentaux ?**

Non

✓ **Combien d'envois faut-il faire au cours de l'étude ?**

Pour le moment, un seul envoi en fin d'étude est prévu. Nous vous informerons si un second envoi est prévu.

11. Autres

✓ **Peut-on autoriser ou interdire les anticoagulants AVK ?**

Les investigateurs sont libres de ne pas prescrire les deux en même temps, mais certains investigateurs ayant la pratique de la co-prescription, ce n'est pas un critère de non-inclusion.

✓ **Quelles informations doit-on transmettre au médecin traitant et au centre de soins de suite et de réadaptation ?**

Avec l'accord du patient, il est souhaitable que vous informiez son médecin traitant par courrier de sa participation à l'étude et notamment de la prescription spécifique de Rimactan® qui a été réalisée.

Pour les patients qui iront en soins de suite et réadaptation, un courrier à l'intention des médecins de soins de suite devrait être rédigé afin qu'ils soient informés que les patients participent à l'étude EVRIOS avec les ordonnances et afin de s'assurer que le traitement de l'étude leur soit donné et que les blisters et boîtes vides vous soient retournés.

La check-list de sortie sera adaptée afin que le patient sorte avec :

- Le courrier à destination du centre de soins de suite et réadaptation,
- Les ordonnances,
- La totalité du traitement expérimental.

Les médecins et les étudiants en médecine devront être informés de cette procédure.

✓ **L'échelle de Katz est demandée lors des visites S6 et visite finale (1 an après la fin du traitement expérimental), mais pas à l'inclusion. Quelle sera la référence de cette échelle ?**

A l'inclusion, on est très proche de la chirurgie. En général, chez un patient souvent alité, l'évaluation a peu d'intérêt. Le but n'est pas de mesurer l'évolution de l'échelle chez un patient mais de comparer entre les groupes randomisés à des temps donnés (précoce et tardif).

✓ **Le carnet patient est-il saisi ?**

Le carnet patient ne sera pas saisi. C'est un support pour aider le patient à noter son observance et les effets indésirables et ainsi aider l'investigateur à compléter ces données sur le cahier d'observation, en complément de l'interrogatoire. Il est demandé au patient de la rapporter à chaque visite. En fin d'essai, le carnet patient sera archivé dans le dossier médical du patient.

✓ **Les patients peuvent-ils changer de centre pendant l'étude ?**

Le changement de centre en cours de suivi est possible. Par contre, l'eCRF du patient ne pourra pas être « ré-attribué » sur le centre où est transféré le patient. Le remplissage de l'eCRF et le monitoring se dérouleront donc dans le centre qui a inclus le patient. Le centre devra donc s'arranger pour récupérer les données du centre où le sujet a été transféré.