

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

Code	IFCT-1805 ELDERLY
N° Eudract	2018-004805-18
Investigateur Coordinateur	Pr Elisabeth Quoix, MD, PhD Service de pneumologie Nouvel hôpital civil 1 place de l'hôpital 67091 Strasbourg
Investigateur Coordinateur associé	Dr Céline Mascaux, MD, PhD Service d'oncologie multidisciplinaire et d'innovation thérapeutique Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13915 Marseille Cedex 20
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude de phase III randomisée, étudiant l'atezolizumab chez des patients âgés présentant un Cancer du Poumon Non à Petites Cellules de stade avancé et recevant une chimiothérapie par carboplatine mensuel et paclitaxel hebdomadaire
Rationnel	<p>Le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) demeure la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Du fait de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon avec l'âge et de l'augmentation de l'espérance de vie, environ la moitié des patients sont des patients âgés de 70 ans ou plus. Plusieurs essais cliniques ont montré l'intérêt de l'ajout de l'immunothérapie à la chimiothérapie standard de 1ère ligne chez les CBNPC. Même si dans ces études, il n'existait pas forcément d'âge limite supérieur, dans les faits, la proportion de patients inclus âgés de 75 ans ou plus reste basse (entre 7 et 10%). Il est donc nécessaire de faire un essai dédié à ces patients afin de savoir si l'immunothérapie est aussi efficace et tolérée de la même manière que dans la population générale.</p> <p>L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.</p> <p>L'atezolizumab est actuellement utilisé dans plusieurs études de phase I, II ou III. Les résultats des 5 études évaluant l'atezolizumab en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique ont montré une amélioration de la survie globale en 2^{ème}/3^{ème} ligne.</p> <p>La dose d'atezolizumab pour cette étude est une dose fixe à 1200 mg qui a été choisi sur les base des données cliniques et non-cliniques.</p>
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité de survie des patients traités dans le bras standard par comparaison aux patients traités dans le bras expérimental (atezolizumab + carboplatine-paclitaxel) <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie à un an • Survie sans progression • Taux de réponse • Durée de réponse • Qualité de vie • Tolérance • Facteur pronostique et prédictif de survie (incluant des évaluations gériatriques) <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objectifs précédant (à l'exception de la tolérance) en fonction du niveau d'expression de PD-L1.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

<p>Bénéfices et risques</p>	<p>Bénéfices attendus : amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.</p> <p>Risques : toxicités du traitement par atezolizumab : les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : fatigue, diminution de l'appétit, nausées, dyspnée, diarrhée, rash, fièvre, vomissements, arthralgie, asthénie et prurit. Le carboplatine et le paclitaxel sont connus pour provoquer une dépression médullaire (myélosuppression, anémie, thrombocytopenie), alopecie, neuropathie périphérique, myalgie, arthralgie, nausée, vomissement...</p>
<p>Considérations statistiques</p>	<p>500 patients devront être randomisés.</p> <p>Critère principal : Survie globale</p> <p>L'hypothèse est une amélioration de 10,8 point de la survie à un an dans le bras atezolizumab en tenant compte d'un taux de survie à un an de 46% dans le bras standard et 56,8% dans le bras expérimental (analyse comparative).</p> <p>Un comité de surveillance sera mis en place pour la surveillance générale de l'essai et de la tolérance du traitement.</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p>Période d'inclusion : 28 mois, période de suivi : 11 mois</p>
<p>Schéma</p>	<div data-bbox="598 750 1276 1064" data-label="Diagram"> <pre> graph LR A["CBNPC Age 70-89 PS 0-1"] --> B["Carboplatine-paclitaxel (4 cycles) + Surveillance jusqu'à progression ou toxicité inacceptable"] A --> C["Carboplatine-paclitaxel (4 cycles) + Atezolizumab jusqu'à progression ou toxicité inacceptable"] </pre> </div> <p>Facteur de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologie (épidermoïde vs non épidermoïde) - Age (70-79 vs 80-89 ans) - Expression de PD-L1 (0 vs ≥ 1 vs inconnu) <p>Surveillance à la fin du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant arrêté le traitement pour une raison autre que la progression de la maladie continueront à avoir les évaluations tumorales jusqu'à progression ou jusqu'au début du traitement suivant. - Les patients seront suivis pour les toxicités jusqu'à leur résolution, retour au niveau de base ou jugé irréversibles. Tous les événements indésirables seront documentés pendant un minimum de 100 jours suivant la dernière dose du produit à l'étude. - Après les deux premières visites de suivi, les patients seront suivis tous les 3 mois pour la survie. Les visites de suivi pour la survie peuvent être physiques ou téléphoniques. L'IFCT pourra demander que des données de survie soient collectées pour tous les patients randomisés en dehors de la fenêtre définie par le protocole.
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge normale des patients soient réalisées. • Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2. CBNPC prouvé histologiquement. Une preuve cytologique est autorisée si un cytobloc a été préparé. 3. Age : 70 à 89 ans. 4. Performance status ≤ 1. 5. Stade IIIB ou IIIC non irradiable ou IV (8^{ème} classification TNM, UICC 2015).

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. 7. Absence de traitement anti-cancéreux systémique (incluant les inhibiteurs d'EGFR ou ALK) donné comme traitement de première intention pour la maladie avancée ou métastatique. Une lésion précédemment irradiée ne doit pas être le seul site mesurable de la maladie. 8. Au moins 3 semaines doivent s'être écoulées après une chirurgie majeure ou une radiothérapie. 9. Fonction biologique adéquate : Clairance de la créatinine ≥ 45 ml/min (Cockcroft ou MDRD ou CKD-epi) ; neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$; plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; Hémoglobine ≥ 9 g/dL ; enzymes hépatiques $< 3x$ ULN à l'exception des patients présentant des métastases hépatiques ($< 5 x$ ULN) ; bilirubine total $\leq 1,5 x$ ULN l'exception des patients présentant un syndrome de Gilbert prouvé ($\leq 5 x$ ULN) or des patients présentant des métastases hépatiques ($\leq 3,0$ mg/dL). 10. Espérance de vie d'au moins 12 semaines 11. Pour les patients ayant une partenaire en âge de procréer, accord (par le patient et/ou sa partenaire) pour l'utilisation d'un ou plusieurs moyens de contraception hautement efficace (taux d'échec $< 1\%$ par an quand utilisé correctement et régulièrement) et pour continuer à l'utiliser pendant 6 mois après la dernière dose de traitement. Les hommes ne doivent pas donner leur sperme pendant la durée de l'étude et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de traitement. La contraception orale doit toujours être combinée avec une autre méthode de contraception du fait des interactions potentielles avec le traitement. Les patients doivent toujours utilisés un préservatif. 12. Patient couvert par une assurance maladie nationale 13. Les majeurs protégés peuvent participer à l'étude s'ils sont capables de prendre des décisions concernant leur traitement médical conformément au jugement de tutelle.
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer à petites cellules ou tumeur avec une histologie mixte incluant une composante à petites cellules. 2. Mutation activatrice de l'EGFR connue (délétion LREA dans l'exon 19, mutation L858R ou L861X dans l'exon 21, mutation G719A/S dans l'exon 18) ou insertion de l'exon 20 d'HER2 (mutation sur ADN circulant ou tissulaire). 3. Réarrangement connu des gènes ALK ou ROS1 évalué par immunohistochimie, FISH ou séquençage NGS. 4. Antécédent de Cancer ou cancer actif dans les 5 ans à l'exception des ceux présentant un risque de métastase ou de décès négligeable traité de façon curative (comme le cancer du col in situ traité de façon adéquate, cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau ou carcinome canalaire in situ traité de façon curative par chirurgie. Pour les autres types de cancer, merci de contacter l'IFCT). Les patients présentant un antécédent de cancer de la prostate dans les 5 dernières années peuvent être inclus en cas de cancer de la prostate localisé de bon pronostic selon la classification d'Amico ($\leq T2a$ et score de Gleason ≤ 6 et PSA ≤ 10 ng/mL) et s'ils ont été traités de façon curative (chirurgie ou radiothérapie \pm hormonothérapie, sans chimiothérapie). 5. Mini Mental Score < 24. 6. Traitement systémique antérieur (incluant mais non limité à chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) à l'exception des traitements adjuvants donnés il y a plus de 5 ans. 7. Antécédent d'allergie sévère, anaphylactique ou autres réactions d'hypersensibilité aux anticorps chimériques ou humanisés ou aux protéines de fusion. 8. Hypersensibilité connue ou allergie aux produits biopharmaceutiques produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois ou à un des composants de la formulation de l'atezolizumab. 9. Antécédent de maladie auto-immune incluant mais non limité à myasthenia gravis, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, maladies inflammatoires de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaque, vascularite ou glomérulonéphrite.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

	<p>Les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde sans exacerbation depuis un an et avec moins de 10 mg/ jour de prednisone ou équivalent peuvent être inclus après l'avis d'un rhumatologue.</p> <p>Les patients ayant un eczéma, un psoriasis, un lichen simplex chronicus ou un vitiligo avec uniquement des manifestations dermatologiques (par exemple les patients avec des rhumatismes psoriasiques ne pourront pas être inclus) peuvent être inclus si les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le rash doit couvrir moins de 10% de la surface corporelle. • La maladie est bien contrôlée et requièrent uniquement une corticothérapie topique de faible puissance. • Pas d'exacerbation aiguë d'une condition médicale sous-jacente dans les 12 derniers mois (ne requérant pas de PUVA-thérapie (psoralen + rayonnement ultraviolet de type A), méthotrexate, rétinoïde, agents biologiques, inhibiteur oral de la calcineurine, corticothérapie orale ou de puissance élevée) <ol style="list-style-type: none"> 10. Métastases cérébrale symptomatique requérant une corticothérapie. 11. Compression de la moelle épinière non traité de manière définitive par chirurgie et/ou radiothérapie ou avec des séquelles neurologiques. 12. Métastase leptoméningée. 13. Douleurs non contrôlées liées à la tumeur. 14. Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique ou requérant du denosumab. 15. Corticothérapie > 10 mg par jour de prednisone oral ou équivalent. 16. Traitement immunosuppresseur dans les deux semaines précédant la randomisation. 17. Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie organisée (par exemple bronchiolite oblitérante, BPCO), pneumopathie liée à un médicament, pneumopathie idiopathique, ou preuve de pneumopathie active sur le scanner thoracique initial. Les antécédents de pneumopathie radique dans le champ d'irradiation (fibrose) sont autorisés. 18. Sérologie HIV positive (testée au screening) 19. Patients avec une hépatite B active (chronique ou aiguë ; défini comme ayant un test positif de l'antigène de surface Ag HBs au screening) ou hépatite C. <p>Les patients avec un antécédent d'hépatite B (VHB) résolue (définie comme la présence d'anticorps nucléocapsidique [Ac anti-HBc] et l'absence d'Ag HBs sont éligibles seulement si l'ADN du VHB est négatif.</p> <p>Les patients positifs pour le virus de l'hépatite C (VHC) sont éligibles si la PCR est négative pour l'ARN du VHC.</p> <ol style="list-style-type: none"> 20. Tuberculose active. 21. Infection sévère dans les 4 semaines précédant la randomisation. 22. Antibiothérapie orale ou IV dans les 2 semaines précédant la randomisation. 23. Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation ou anticipation de l'administration d'un vaccin vivant atténué pendant la durée de l'étude. 24. Maladie concomitante sévère ou comorbidité empêchant le patient de recevoir le traitement. 25. Polyneuropathie de grade CTC \geq 2. 26. Traitement avec un médicament expérimental dans les 4 semaines précédant l'inclusion. 27. Allergie connue au Cremophor EL. 												
<p>Randomisation</p>	<p>Les patients inclus seront assignés aléatoirement (2 :1) au deux groupes de traitement. Randomisation par minimisation.</p>												
<p>Plan de traitement</p>	<p><u>Administration des traitements :</u></p> <table border="1" data-bbox="354 1899 1492 2087"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Voie</th> <th>Durée</th> <th>Dose and Schedule</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.Atezolizumab</td> <td>iv</td> <td>60 min pour le C1 puis 30 min</td> <td>1200 mg (dose fixe) toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>2.Paclitaxel</td> <td>iv</td> <td>1 h</td> <td>90 mg/m² J1, J8, J15 toutes les 4 semaines</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Voie	Durée	Dose and Schedule	1.Atezolizumab	iv	60 min pour le C1 puis 30 min	1200 mg (dose fixe) toutes les 3 semaines	2.Paclitaxel	iv	1 h	90 mg/m ² J1, J8, J15 toutes les 4 semaines
Traitement	Voie	Durée	Dose and Schedule										
1.Atezolizumab	iv	60 min pour le C1 puis 30 min	1200 mg (dose fixe) toutes les 3 semaines										
2.Paclitaxel	iv	1 h	90 mg/m ² J1, J8, J15 toutes les 4 semaines										

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">3. Carboplatine</td> <td style="width: 10%;">iv</td> <td style="width: 25%;">30 min</td> <td style="width: 40%;">AUC 6 toutes les 4 semaines</td> </tr> </table> <p>L'atezolizumab est fourni en flacon de 20 mL (1200 mg). Température de conservation +2°C - +8°C.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Cycle</th> <th colspan="4">1</th> <th colspan="4">2</th> <th colspan="4">3</th> <th colspan="4">4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J (induction)</td> <td>1</td><td>8</td><td>15</td><td>22</td> <td>1</td><td>8</td><td>15</td><td>22</td> <td>1</td><td>8</td><td>15</td><td>22</td> <td>1</td><td>8</td><td>15</td><td>22</td> </tr> <tr style="background-color: #e6f2ff;"> <td>Carboplatine</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr style="background-color: #e6f2ff;"> <td>Paclitaxel</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> </tr> <tr style="background-color: #e6f2ff;"> <td>Atezolizumab</td> <td>X</td><td></td><td></td><td>X</td> <td></td><td></td><td>X</td><td></td> <td></td><td></td>X</tr></tbody></table>	3. Carboplatine	iv	30 min	AUC 6 toutes les 4 semaines	Cycle	1				2				3				4				J (induction)	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	Carboplatine	X				X				X				X				Paclitaxel	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		Atezolizumab	X			X			X						X			X
3. Carboplatine	iv	30 min	AUC 6 toutes les 4 semaines																																																																																							
Cycle	1				2				3				4																																																																													
J (induction)	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22																																																																										
Carboplatine	X				X				X				X																																																																													
Paclitaxel	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X																																																																											
Atezolizumab	X			X			X																																																																																			

Il n'y a pas de réduction de dose pour l'atezolizumab. Les patients peuvent arrêter le traitement par atezolizumab de manière temporaire jusqu'à 105 jours. Si la chimiothérapie doit être reportée du fait d'une toxicité liée uniquement à la chimiothérapie, l'atezolizumab ne devra pas être reporté.

Réduction de dose de la chimiothérapie

	0 (dose de départ)	-1	-2
Paclitaxel (mg/m ²)	90	80	70
Carboplatin (AUC)	6	5	4,5

| **Examens à réaliser** | Période de sélection : examen clinique (poids, taille, PS, TA, pouls, température, tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, urée, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, LDH, glucose à jeun, amylase, TSH et T4 libre si la TSH est anormale, troponine, CPK, CRP), test HIV, VHB, VHC, scanner thoracique et abdominal, IRM ou scanner cérébral, scintigraphie osseuse ou PET scan (en cas de suspicion), ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche, questionnaires : MMS, IADL, EQ-5D et échelle analogique visuelle. Avant chaque injection de chimiothérapie : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (créatinine) Avant chaque injection d'atezolizumab : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, urée, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, LDH, glucose à jeun, lipase), questionnaire médico-économique (eCRF). Toutes les 9 semaines : TSH et T4 libre si la TSH est anormale Pendant la surveillance (toutes les 8 semaines pendant l'induction puis toutes les 9 semaines jusqu'à 52 semaines puis toutes les 12 semaines) : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs). Toutes les 8 semaines pendant l'induction puis toutes les 9 semaines jusqu'à 52 semaines puis toutes les 12 semaines ± 7 jours : scanner thoracique et abdominal, IRM ou scanner cérébral (si métastase cérébrale), questionnaires : EQ-5D et échelle analogique visuelle. Après la fin de traitement (visite 1 : 30 jours après la dernière administration) : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs), autres examens si médicalement significatif. |
| **Evènements indésirables** | Définition d'un Evènement Indésirable Grave : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, Handicap ou invalidité persistants/anomalie ou malformation congénitale, évènement cliniquement significatif. Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG : - Hospitalisation de moins de 24h - Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...) |

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1805 ELDERLY

	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation lié à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'évènement indésirable. • Hospitalisation pour des examens de routine. • Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). <p>Les évènements suivant doivent également être déclaré comme EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie liée à l'immunité : anémie hémolytique, myocardite, insuffisance surrénalienne, syndrome de Guillain-Barré, Hépatite incluant une élévation ASAT ou ALAT > 10 x LNS, hyperthyroïdie, hypophysite, hypothyroïdie, méningo-encéphalite, myasthenia gravis /syndrome myasthénique, myosite, néphrite, pancréatite, pneumopathie, réaction cutanée sévère, vascularite • Hypersensibilité • Réaction à la perfusion • Rhabdomyolyse • Activation immunitaire / syndrome de relargage de cytokines <p>Les EIG sont à déclarer de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des évènements liés au traitement à l'étude. Seuls les EIG liés au procédure spécifique de l'étude sont à déclarer pendant la phase de screening.</p>
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A la demande du patient • Progression confirmée • Arrêt de l'étude par l'IFCT • Perte de la capacité à donner librement son consentement du fait d'un emprisonnement ou une incarcération involontaire, du traitement d'une maladie psychiatrique ou physique (maladie infectieuse...) • Grossesse • Autres raisons spécifiées dans le protocole
BIO-IFCT-1805	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée de PD-L1.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 3 tubes cell-free DNA + 3 tubes EDTA, au moment du bilan de sélection. L'objectif de cette étude translationnelle est d'évaluer la valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs.</p>
Centres	<p>60 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie thoracique, des établissements de santé, dont l'investigateur principal est membre ou participe à l'IFCT.</p>
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole L'investigateur ne devrait pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ ANSM.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisées. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuable au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou entrées électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.</p>
Rapport final et publication	<p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications. Les règles de publication sont détaillées dans le protocole section 16.</p>