

**SYNOPSIS SCLERONCO-1 study V2 synopsis (v 21nov2019)**

**Titre du Projet :** Etude de tolérance et de pharmacovigilance des Immunes checkpoint Inhibiteurs chez les patients ayant une **SCLER**odermie systémique préexistante en **ONCO**logie.

**Acronyme (si existant):** SCLERONCO-1

**Investigateurs principaux et centres coordonnateurs :**

<b>VILLEJUIF, Gustave Roussy, Paris – Sud</b>	Dr Jean-Marie MICHOT <a href="mailto:jean-marie.michot@gustaveroussy.fr">jean-marie.michot@gustaveroussy.fr</a> Pr Olivier LAMBOTTE <a href="mailto:olivier.lambotte@aphp.fr">olivier.lambotte@aphp.fr</a>
<b>LILLE, CHRU de Lille et Centre Oscar Lambret de Lille</b>	Dr Alexandra FORESTIER <a href="mailto:a-forestier@o-lambret.fr">a-forestier@o-lambret.fr</a>
<b>MONTPELLIER, CHRU de Montpellier</b>	Dr Alexandre MARIA <a href="mailto:A-maria@chu-montpellier.fr">A-maria@chu-montpellier.fr</a>

**Centres participants et co-investigateur(s)\*:**

Centre	Investigateur principal et sub-Inv	Statut participation
<b>Villejuif, IGR</b>	Dr Jean-Marie MICHOT: <a href="mailto:jean-marie.michot@gustaveroussy.fr">jean-marie.michot@gustaveroussy.fr</a> Dr Francois-Xavier DANLOS: <a href="mailto:francois-xavier.danlos@gustaveroussy.fr">francois-xavier.danlos@gustaveroussy.fr</a>	<b>Confirmed</b>
<b>Lille, COL et CHU</b>	Dr Alexandra FORESTIER : <a href="mailto:a-forestier@o-lambret.fr">a-forestier@o-lambret.fr</a>	<b>Confirmed</b>
<b>Montpellier - CHU, Médecine Interne</b>	Dr Alexandre MARIA <a href="mailto:a-maria@chu-montpellier.fr">a-maria@chu-montpellier.fr</a>	<b>Confirmed</b>
<b>Marseille</b>	Prof Fabrice Barlesi : <a href="mailto:Fabrice.BARLESI@ap-hm.fr">Fabrice.BARLESI@ap-hm.fr</a> Dr Pascale Tomasini : <a href="mailto:Pascale.TOMASINI@ap-hm.fr">Pascale.TOMASINI@ap-hm.fr</a> Dr Véronique VEIT : <a href="mailto:Veronique.veit@aphm.fr">Veronique.veit@aphm.fr</a> Dr Mikael EBBO <a href="mailto:ebbo@ciml.univ-mrs.fr">ebbo@ciml.univ-mrs.fr</a>	TBC
<b>Clermont Ferrand - CHU, Médecine Interne</b>	Prof Marc RUIVARD <a href="mailto:mruivard@chu-clermontferrand.fr">mruivard@chu-clermontferrand.fr</a> Dr Hervé LOBBES <a href="mailto:hlobbes@chu-clermontferrand.fr">hlobbes@chu-clermontferrand.fr</a>	TBC
<b>Foch - Suresnes, Médecine Interne</b>	Dr Felix ACKERMANN <a href="mailto:f.ackermann@hopital-foch.org">f.ackermann@hopital-foch.org</a>	TBC
<b>CHU Jean Minjoz, Besançon</b>	Prof Virginie WESTEEL: <a href="mailto:virginie.westeel@univ-fcomte.fr">virginie.westeel@univ-fcomte.fr</a>	TBC
<b>Toulouse -Oncopole, Médecine Interne</b>	Dr Thibault COMONT <a href="mailto:Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr">Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr</a> Prof Odile BEYNE-RAUZY <a href="mailto:BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr">BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr</a>	TBC
<b>Lyon - Leon Bérard</b>	Dr ASSAAD Souad <a href="mailto:Souad.ASSAAD@lyon.unicancer.fr">Souad.ASSAAD@lyon.unicancer.fr</a> Prof Isabelle RAY-COQUARD: <a href="mailto:isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr">isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr</a>	TBC
<b>Caen</b>	Prof Florence Joly	
<b>La-Rochelle</b>	Dr Mathilde SMALL	TBC

<b>Paris - APHP Pitié-Salpêtrière, Médecine Interne</b>	Dr Fleur COHEN AUBARD <a href="mailto:fleur.cohen@aphp.fr">fleur.cohen@aphp.fr</a>	TBC
<b>Rouen – Centre Henri Becquerel</b>	Prof Isabelle Marie	TBC
<b>Renne Département d’Oncologie Médicale, Centre Eugène Marquis</b>	Dr Julien EDELINE : <a href="mailto:j.edeline@rennes.unicancer.fr">j.edeline@rennes.unicancer.fr</a> Tél (fixe et mobile) : 0299253196 ; 0663717089	TBC
<b>Paris APHP Cochin</b>	Dr Bertrand DUNOGUE : <a href="mailto:bertrand.dunogue@aphp.fr">bertrand.dunogue@aphp.fr</a> Prof Luc MONTHON : <a href="mailto:luc.monthon@aphp.fr">luc.monthon@aphp.fr</a>	TBC
<b>Paris APHP Bichat</b>	Dr Valérie GOUNANT <a href="mailto:valerie.gounant@aphp.fr">valerie.gounant@aphp.fr</a> Dr Solenn BROSSEAU : <a href="mailto:solenn.brosseau@aphp.fr">solenn.brosseau@aphp.fr</a>	TBC
<b>Paris APHP Saint Antoine</b>	Dr Arsène MEKINIAN : <a href="mailto:arsene.mekinian@aphp.fr">arsene.mekinian@aphp.fr</a> Prof Olivier FAIN <a href="mailto:olivier.fain@aphp.fr">olivier.fain@aphp.fr</a>	TBC
<b>Bordeaux</b>	Dr Marie Kostine : <a href="mailto:marie.kostine@chu-bordeaux.fr">marie.kostine@chu-bordeaux.fr</a> Dr Anne Bertrand : <a href="mailto:anne.bertrand87@gmail.com">anne.bertrand87@gmail.com</a>	TBC

\*Etude ouverte à tous centre(s) intéressé(s) par le projet sur le territoire national

**Partenaire(s) identifié(s) :**

- SNFMI (Société National Française de Médecine Interne)
- CRI (Club Rhumatismes et Inflammations)
- AERIO (Association d’Enseignement et de Recherche des Internes en Oncologie)
- AJI (Amicale des Jeunes Internistes)
- GFRS (Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodémie)
- ASF (Association des Sclérodémiques de France)

**Thématique scientifique :**

Immunothérapie et pharmacovigilance

**Type de projet Recherche Translationnelle/Préclinique/Autre**

Etude rétrospective et prospective

**DESCRIPTIF DU PROJET**

**Objectifs du projet**

**Principal :**

- Evaluer la tolérance des Immunes checkpoints inhibiteurs et en particulier des anti-PD1 ou PD-L1 chez les patients ayant un antécédent de sclérodémie systémique préexistante.

**Secondaire :**

- Evaluer l’efficacité des Immunes checkpoints inhibiteurs et en particulier des anti-PD1 ou PD-L1 chez les patients ayant un antécédent de sclérodémie systémique préexistante.

**Descriptif résumé du projet**

Les immunothérapies anti-PD(L)1 sont utilisées de plus en plus largement en oncohématologie dans le traitement du mélanome, carcinome de vessie et lymphome de hodgkin en rechute ou réfractaires. Les traitements anti-PD(L)1 peuvent se compliquer d'effets secondaires immuns-médiés de tous grades dans 40% des cas, et de grade 3-4 dans 8% des cas (Champiat S, Ann Oncol 2016). Il y a deux catégories d'effets secondaires reconnus (Michot JM, Eur J Cancer 2016) soit (a) le plus souvent la survenue d'une inflammation immune-médiée qui peut théoriquement toucher tous les organes (thyroïde, tube digestif, poumon, peau, articulations, œil...), soit (b) plus rarement la survenue ou la réactivation d'une maladie auto-immune méconnue ou latente.

La sclérodémie systémique (SSc) est une connectivite caractérisée par une fibrose cutanée et systémique associée à une microangiopathie et une activation du système immunitaire. Elle atteint principalement les femmes (sex ratio 1/6) et débute en moyenne entre 45 et 65 ans (Hachulla and Launay, 2011). Deux groupes de patients peuvent être identifiés selon l'extension de l'atteinte cutanée : les formes cutanées limitées et les formes cutanées diffuses, ce dernier groupe comportant les patients plus sévères, notamment à plus haut risque d'atteinte pulmonaire (LeRoy et al., 1988). Les atteintes systémiques sont en effet variables et font la sévérité de cette pathologie, les plus fréquentes sont l'atteinte articulaire et musculaire, l'atteinte du tractus digestif, l'hypertension artérielle pulmonaire, la cardiomyopathie, la pneumopathie interstitielle diffuse, et la crise rénale sclérodermique (Muangchan et al., 2013). La physiopathologie de la SSc est complexe, incluant des facteurs génétiques et environnementaux et impliquant à la fois une atteinte endothéliale, une activation des fibroblastes et des altérations du système immunitaire tant humoral que cellulaire, lui conférant un caractère à la fois auto-immun et fibrosant (Dumoitier et al., 2014). On connaît bien la présence d'auto-anticorps antinucléaires spécifiques de la pathologie et de ses formes (anti-SCL70 (anti-topoisomérase1), anti-centromère (Hesselstrand et al., 2003), anti-RNA polymérase III (Sobanski et al., 2014)). Les anticorps anti polymérase III sont connus pour être associés de manière temporelle et avec un rationnel moléculaire à une prévalence plus élevée cancer par rapport aux autres auto anticorps (Lazzaroni et al, / EUSTAR J of rheumatology, Shah et al, A&R 2010, Joseph et al, science 2014). Cette population porteuse de sclérodémie systémique est sous étudiée, du fait de la rareté de la maladie et l'exclusion des grands essais thérapeutiques sur l'immunothérapie.

Ainsi il nous paraît important, dans une étude observationnelle multicentrique « de vraie vie », d'évaluer la tolérance des inhibiteurs de checkpoint chez les patients ayant une sclérodémie systémique, mais également le profil de réponse et l'évolution de la sclérodémie systémique préexistante.

**Date de démarrage prévisionnel du projet / Durée totale :** démarrage novembre 2019 (congrès SNFMI décembre 2019 lancement de l'appel à Observation officiel)

- Rétrospectif sur période juin 2013 – déc. 2019
- Prospectif sur période déc. 2019 – déc. 2020

**Critères d'inclusion**

- Tous les patients adultes  $\geq 18$  ans et traités pour une indication oncologique ou hématologique par une immunothérapie immune checkpoint inhibiteur sur la période juin 2013 – déc. 2020 et ayant un antécédent (actif ou inactif) de sclérodémie systémique.
- Patients suivis dans les centres participants à l'étude en France et sur la période étudiée.
- Non opposition du patient pour le recueil de données.

**Points clés méthodologiques :**

- Etude observationnelle non interventionnelle adossée au réseau immunoTOX de Gustave Roussy et au registre REISAMIC de pharmacovigilance de Villejuif.
- Le nombre total d'observations envisagées à inclure est de 20 patients.
- Recrutement multicentrique et national, adossée par le réseau immunoTOX de Gustave Roussy et REISAMIC.
- Compte tenu de la rareté de la pathologie, le recrutement sera proposé par appel à observations au niveau national via les réseaux académiques (SNFMI, CRI, AERIO, GIO UNICANCER, Associations Sclérodémie France (...)) et via les Centres de Références de Traitement de la Sclérodémie dans les centres participants.
- CRF papier
- Déclaration des observations à l'une des trois adresses suivantes : [RCP.ITOX@gustaveroussy.fr](mailto:RCP.ITOX@gustaveroussy.fr); [jean-marie.michot@gustaveroussy.fr](mailto:jean-marie.michot@gustaveroussy.fr); [a-forestier@o-lambret.fr](mailto:a-forestier@o-lambret.fr)

**Retombées attendues et plan de valorisation**

Résultats devant permettre d'améliorer les guidelines de gestion des toxicités des immunothérapies en pratiques courantes et/ou dans les essais cliniques.

**Timelines :**

- Début du recrutement Nov. 2019
- Analyse intermédiaire Mar 2020
- Fin du recrutement en Sep. 2020