**SYNOPSIS PARAP-1 study**

**Titre du Projet :** Syndromes Paranéoplasiques et anti-PD(L) 1, étude de tolérance et de pharmacovigilance.

**Acronyme (si existant): PARAP-1** (**PARA**neoplastic and anti-**P**D (L) **1** therapies) study

* Structure(s)/Laboratoire(s) où sera conduit le projet : DITEP
* DITEP impliqué dans la genèse, la coordination, la réalisation : ◼ oui 🞎 non

**Investigateurs principaux et centres coordonnateurs :**

|  |  |
| --- | --- |
| Gustave Roussy, DITEP | Jean-Marie MICHOT  [jean-marie.michot@gustaveroussy.fr](mailto:jean-marie.michot@gustaveroussy.fr)  Stéphane CHAMPIAT  [Stéphane.champiat@gustaveroussy.fr](mailto:Stéphane.champiat@gustaveroussy.fr)  Francois-Xavier DANLOS  Francois-xavier.danlos@gustaveroussy.fr |
| CHU Kremlin Bicêtre, Médecine Interne | Olivier LAMBOTTE  [olivier.lambotte@aphp.fr](mailto:olivier.lambotte@aphp.fr) |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Centre*** | ***Investigateur principal et sub-Inv*** | ***Statut participation*** |
| Clermont Ferrand - CHU, Médecine Interne | PI: Marc RUIVARD  [mruivard@chu-clermontferrand.fr](mailto:mruivard@chu-clermontferrand.fr)  Sub-inv: Hervé LOBBES  [hlobbes@chu-clermontferrand.fr](mailto:hlobbes@chu-clermontferrand.fr) | **Confirmé** |
| Foch - Suresnes, Médecine Interne | PI: Felix ACKERMANN  [f.ackermann@hopital-foch.org](mailto:f.ackermann@hopital-foch.org) | **Confirmé** |
| Marseille - CHU, Médecine Interne | PI: Mikael EBBO  [ebbo@ciml.univ-mrs.fr](mailto:ebbo@ciml.univ-mrs.fr) | **Confirmé** |
| Montpellier - CHU, Médecine Interne | PI: Alexandre MARIA  [a-maria@chu-montpellier.fr](mailto:a-maria@chu-montpellier.fr) | **Confirmé** |
| Toulouse -Oncopole, Médecine Interne | PI: Thibault COMONT  [Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr](mailto:Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr)  Sub-Inv: Odile BEYNE-RAUZY  [BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr](mailto:BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr) | **Confirmé** |
| Lyon Sud - Neurologie | PI: Jérôme HONNORAT  jerome.honnorat@chu-lyon.fr  Sub-Inv: bastien.joubert@chu-lyon.fr | **Confirmé** |
| Lyon - Leon Bérard | PI: ASSAAD Souad ‎  Souad.ASSAAD@lyon.unicancer.fr  Sub-Inv: Isabelle RAY-COQUARD isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr | **Confirmé** |
| La-Rochelle | PI: Mathilde SMALL | **Confirmé** |
| Paris - APHP Pitié-Salpêtrière, Médecine Interne | PI: Fleur COHEN AUNBARD  fleur.cohen@aphp.fr | **TBC** |
| Lille | PI: Antony TURPIN | **TBC** |
| Rouen – Centre Henri Becquerel | TBD | **TBC** |
| Renne | PI: Julien EDELINE  Département d’Oncologie Médicale, Centre Eugène Marquis  MCU-PH  E. mail : j.edeline@rennes.unicancer.fr  Tél (fixe et mobile) : 0299253196 ; 0663717089 | **TBC** |
| Paris APHP Cochin | TBD | **TBC** |
| Paris APHP Bichat | PI: Valérie GOUNANT  valerie.gounant@aphp.fr  PI: Solenn BROSSEAU  solenn.brosseau@aphp.fr | **TBC** |
| Paris APHP Saint Antoine | PI: Arsène MEKINIAN  arsene.mekinian@aphp.fr  Sub-Inv: Olivier FAIN  olivier.fain@aphp.fr | **TBC** |

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

**Partenaire(s) identifié :** ◼oui 🞎 non

Si non, préciser quel partenaire pourrait être sollicité :

Si oui, préciser :

* 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)

Industriel(s): 🞎 oui ◼ non

Si oui, préciser

* Projet avec un partenaire privilégié du DITEP : 🞎 oui ◼ non
* Molécule (s) du partenaire nécessaire : 🞎 oui ◼ non

**Thématique scientifique** :

🞎 Médecine de Précision, ◼ Immunothérapie, 🞎 Réparation ADN, 🞎 Epigénétique / Métabolisme, ◼autre, préciser : pharmacovigilance

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

🞎 Prestation 🞎 Collaboration

◼ Etude rétrospective, ◼ Etude prospective, 🞎 Etude translationnelle, 🞎 Etude translationnelle ancillaire à une étude clinique, 🞎autre, préciser :

**Ressources biologiques nécessaires :** 🞏 oui ◼ non

Si oui, lesquelles :

**Ressources DITEP sollicitées :**

◼ Médecin DITEP, 🞎 CDP, 🞎 ARC/TEC, ◼ Collection d’échantillons biologiques si disponible, 🞎 Financement, 🞎autre, préciser

**DESCRIPTIF DU PROJET**

**Objectifs du projet**

**Primaire :**

* Evaluer **la tolérance** des anti-PD(L)1 chez les patients ayant un antécédent de syndrome paranéoplasique (**cohorte 1**).

**Secondaire :**

* Evaluer **le risque de survenu** d’un syndrome paranéoplasique chez les patients traités par un anti-PD(L)1 (**cohorte 2**).

**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[1]. Il y a deux catégories d’effets secondaires reconnus[2, 3], 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.

Les syndromes paranéoplasiques sont des conditions auto-immunes particulières, générés par les cellules tumorales[4–10]. Le risque de survenue d’un syndrome paranéoplasique chez les patients traités par anti-PD(L)1 est inconnu. La tolérance des anti-PD(L)1 chez les patients ayant un antécédent de syndrome paranéoplasique est également inconnue. L’étude PARAP-1 basée sur le réseau REISAMIC de Gustave Roussy, proposera d’évaluer en vie réelle la tolérance des anti-PD(L)1 des patients ayant un antécédent de syndrome paranéoplasique. L’étude PARAP-1 proposera également de recueillir rétrospectivement puis prospectivement tous les cas de syndrome paranéoplasique survenus sous traitement anti-PD(L)1. Cette étude devrait permettre de mieux évaluer la tolérance des traitements anti-PD(L)1 chez les patients ayant préalablement un syndrome paranéoplasique, et d’améliorer les pratiques cliniques et les guides de gestion des toxicités immunologiques.

***Références.***

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 2016; 27(4):559–574.

2. Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2018; 91:21–29.

3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2016; 54:139–148.

4. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz J-P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2009; 70(1):39–58.

5. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch. Neurol. 2010; 67(3):330–335.

6. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10(11):662–670.

7. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J. Rheumatol. 2008; 35(2):294–304.

8. Launay D, Le Berre R, Hatron P-Y et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. Clin. Rheumatol. 2004; 23(6):516–522.

9. Monfort J-B, Lazareth I, Priollet P. Paraneoplastic systemic sclerosis: About 3 cases and review of literature. J. Mal. Vasc. 2016; 41(6):365–370.

10. Fardet L, Dupuy A, Gain M et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 2009; 88(2):91–97.

11. Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. Int. J. Dermatol. 1976; 15(8):592–593.

**Date de démarrage prévisionnel du projet / Durée totale :** démarrage juin 2018 (congrès Lyon SNFMI 28/06/2018)

* Rétrospectif sur période juin 2013 – juin 2018
* Prospectif sur période juin 2018 - juin 2020

**Critères d’inclusion**

* Patient adulte ≥ 18 ans et traité pour une indication oncologique ou hématologique par une immunothérapie anti-PD(L)1 sur la période juin 2013 – juin 2021 et ayant :
  + un antécédent (actif ou inactif) de syndrome paranéoplasique, comme défini ci-dessous (1)
  + *ou* développé un syndrome paranéoplasique, comme défini ci-dessous (1) en lien avec le traitement anti-PD(L)1
* Syndrome paranéoplasique avec symptômes de tout grade de sévérité, à partir du moment où l’événement est considéré comme médicalement significatif par les investigateurs.
* Pas de critères d’exclusion.
* Non opposition du patient pour le recueil de données.

1. Définition des syndromes paranéoplasiques (SPN) pour inclusion dans l’étude PARAP-1: syndrome paranéoplasique, de tout grade de sévérité si considéré comme médicalement significatif par les investigateurs, et de lien certain avec le cancer parmi les syndromes suivants :
2. **SPN rénaux :** glomérulonéphrite paranéoplasiques documentée sur histologie rénale[4] de types glomérulonéphrite extra-membraneuse (membranous nephropathy), glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (minimal change disease), néprhopathie à IgA (IgA nephropathy), glomérulonéphrite segmentaire et focale (focal segmental glomerulosclerosis), glomerulonéphrite mésangiocapillaire (mesangiocapillary glomerulonephritis), glomerulonéphrite rapidement progressive (crescentic glomerulonephritis).
3. **SPN neurologiques :** syndromes neurologiques du système nerveux périphérique ou du système nerveux central avec encéphalomyélite, ou du système nerveux autonome (autonomic system disorder), ou autres (stiff man syndrome…), et définis selon la série de Giometto[5].
4. **SPN rhumatologiques**[6]de type pseudopolyarthrite rhizomélique (polymyalgia rheumatica), syndrome RS3PE (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema), Osteoarthropathie hypetrophiante pneumique (hypertrophic osteoarthropathy) ou syndrome de Pierre-Marie et Foix, fasciite palmaire avec polyarthralgies (palmar fasciitis and polyarthritis).
5. **SPN avec vascularite systémique**[7]: vascularites associées à un cancer de type vascularite leucocytoclasique, vascularite à IgA ou purpura de Henoch-Shönlein, pérartérite noueuse (polarteritis nodosa), artérite à cellules géantes (giant cell arteritis), sclérodermie paranéoplasique[8, 9]
6. **SPN cutanés :** dermatomyosite paranéoplasique[10], pemphigus paranéoplasique, acanthosis nigricans définis selon les critères de Curth[11], ichtyose acquise, acrokératose paranéoplasique de Bazex, erythema gyratum repens, dermatoses neutrophilique ou syndrome de Sweet.
7. **SPN hématologiques :** cytopénies immunologiques associées aux thymomes ou aux hémopathies lymphoïdes.
8. **Autres** SPN

SPN = Syndrome Paranéoplasique

***Références :***

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 2016; 27(4):559–574.

2. Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2018; 91:21–29.

3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2016; 54:139–148.

4. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz J-P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2009; 70(1):39–58.

5. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch. Neurol. 2010; 67(3):330–335.

6. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10(11):662–670.

7. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J. Rheumatol. 2008; 35(2):294–304.

8. Launay D, Le Berre R, Hatron P-Y et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. Clin. Rheumatol. 2004; 23(6):516–522.

9. Monfort J-B, Lazareth I, Priollet P. Paraneoplastic systemic sclerosis: About 3 cases and review of literature. J. Mal. Vasc. 2016; 41(6):365–370.

10. Fardet L, Dupuy A, Gain M et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 2009; 88(2):91–97.

11. Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. Int. J. Dermatol. 1976; 15(8):592–593.

**Points clés méthodologiques :**

* Etude observationnelle non interventionnelle adossée au réseau REISAMIC
* Etude rétrospective sur la période juin 2013 – juin 2018 et prospective sur la période juin 2018 - juin 2020
* Nombre total de cas envisagés : n=20 (10 cas pour la **cohorte 1** avec SPN préexistant et 10 cas pour la **cohorte 2** avec apparition d’un SPN après traitement anti-PD(L)1).
* Recrutement multicentrique par le réseau REISAMIC et par appel à observations au niveau national via les réseaux académiques (SNFMI, CRI, AERIO, GIO UNICANCER …)
* Relecture centralisée des dossiers cliniques par un comité de cliniciens spécialistes dans le cadre de la RCP iTOX de Gustave Roussy.
* Non-opposition du patient pour le recueil de données.

**Retombées attendues et plan de valorisation**

🞎 Essai de phase I/II, ◼ Publication, 🞎 Brevet, ◼autre, précisé : 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 sept 2018
* Analyse intermédiaire dec 2018
* Fin du recrutement en juin 2020
* Publication juillet 2021

**Propriété des données**

◼ Gustave Roussy, ◼Partagée avec le(s) partenaire(s) (centres partenaires investigateurs), 🞎 Aucune propriété GR

***Cadre Réservé au DITEP :***

Date d’évaluation COPIL :

Priorisation :

🞎 A (priorité Haute), justifier :

🞎 B (priorité Moyenne), justifier :

🞎 C (priorité Basse)

Ressources DITEP accordées :

Avis :