**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**

**Principaux centres participants et Investigateur(s)\*:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Centre** | Investigateur principal et sub-Inv | **Site participation** |
| **Villejuif, IGR** | Jean-Marie MICHOT: [jean-marie.michot@gustaveroussy.fr](mailto:jean-marie.michot@gustaveroussy.fr)  Francois-Xavier DANLOS: [francois-xavier.danlos@gustaveroussy.fr](mailto:francois-xavier.danlos@gustaveroussy.fr) | **Confirmed** |
| **Med Interne, AP-HP, Kremlin Bicêtre** | Olivier LAMBOTTE [olivier.lambotte@aphp.fr](mailto:olivier.lambotte@aphp.fr) | **Confirmed** |
| **Lille, COL et CHU** | Alexandra FORESTIER : [a-forestier@o-lambret.fr](mailto:a-forestier@o-lambret.fr)  Marion Panhaleux [m.panhaleux@gmail.com](mailto:m.panhaleux@gmail.com) | **Confirmed** |
| **Montpellier - CHU, Médecine Interne** | Alexandre MARIA [a-maria@chu-montpellier.fr](mailto:a-maria@chu-montpellier.fr) | **Confirmed** |
| **Bordeaux** | TRUCHETET Marie-elise [marie-elise.truchetet@chu-bordeaux.fr](mailto:marie-elise.truchetet@chu-bordeaux.fr)  Marie Kostine : [marie.kostine@chu-bordeaux.fr](mailto:marie.kostine@chu-bordeaux.fr)  Anne Bertrand : [anne.bertrand87@gmail.com](mailto:anne.bertrand87@gmail.com)  [christophe.richez@chu-bordeaux.fr](mailto:christophe.richez@chu-bordeaux.fr) | **Confirmed** |
| **APHP-Tenon** | Jacques CADRANEL CADRANEL Jacques [jacques.cadranel@aphp.fr](mailto:jacques.cadranel@aphp.fr) | **Confirmed** |
| **APHP-Avicenne** | boris duchemann (oncologie) [boris.duchemann@aphp.fr](mailto:boris.duchemann@aphp.fr)  yurdaghul uzuhnan (pneumologie) [yurdagul.uzunhan@aphp.fr](mailto:yurdagul.uzunhan@aphp.fr) | **TBC** |
| **APHP-Pitié, Médecine Interne** | [David.saadoun@aphp.fr](mailto:David.saadoun@aphp.fr); ALLENBACH Yves [yves.allenbach@aphp.fr](mailto:yves.allenbach@aphp.fr) | **TBC** |
| **Marseille** | Fabrice Barlesi : [Fabrice.BARLESI@ap-hm.fr](mailto:Fabrice.BARLESI@ap-hm.fr)  Pascale Tomasini : [Pascale.TOMASINI@ap-hm.fr](mailto:Pascale.TOMASINI@ap-hm.fr)  Véronique VEIT : [Veronique.veit@aphm.fr](mailto:Veronique.veit@aphm.fr)  Mikael EBBO [ebbo@ciml.univ-mrs.fr](mailto:ebbo@ciml.univ-mrs.fr) | **TBC** |
| **Clermont Ferrand - CHU, Médecine Interne** | Marc RUIVARD [mruivard@chu-clermontferrand.fr](mailto:mruivard@chu-clermontferrand.fr)  Hervé LOBBES [hlobbes@chu-clermontferrand.fr](mailto:hlobbes@chu-clermontferrand.fr) | **TBC** |
| **Foch - Suresnes, Médecine Interne** | Felix ACKERMANN [f.ackermann@hopital-foch.org](mailto:f.ackermann@hopital-foch.org) | **Confirmed** |
| **CHU Jean Minjoz, Besançon** | Virginie WESTEEL: [virginie.westeel@univ-fcomte.fr](mailto:virginie.westeel@univ-fcomte.fr) | **Confirmed** |
| **Toulouse -Oncopole, Médecine Interne** | Thibault COMONT [Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr](mailto:Comont.Thibault@iuct-oncopole.fr)  Odile BEYNE-RAUZY [BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr](mailto:BeyneRauzy.Odile@iuct-oncopole.fr) | **Confirmed** |
| **Lyon - Leon Bérard** | ASSAAD Souad ‎Souad.ASSAAD@lyon.unicancer.fr  Isabelle RAY-COQUARD: isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr | **Confirmed** |
| **Caen** | Florence Joly |  |
| **La-Rochelle** | Mathilde SMALL | **TBC** |
| **Paris - APHP Pitié-Salpêtrière, Médecine Interne** | Miguel HIE : [Miguel.hie@aphp.fr](mailto:Miguel.hie@aphp.fr) | **TBC** |
| **Paris – APHP – Cochin** | Sixtine Percin DE PERCIN Sixtine [sixtine.depercin@aphp.fr](mailto:sixtine.depercin@aphp.fr) |  |
| **Rouen – Centre Henri Becquerel** | Isabelle Marie: [isabelle.marie@chu-rouen.fr](mailto:isabelle.marie@chu-rouen.fr) | **TBC** |
| **Renne Département d’Oncologie Médicale, Centre Eugène Marquis** | Julien EDELINE : j.edeline@rennes.unicancer.fr | **TBC** |
| **Paris APHP Cochin** | Bertrand DUNOGUE : [bertrand.dunogue@aphp.fr](mailto:bertrand.dunogue@aphp.fr)  Luc MONTHON : luc.monthon@aphp.fr | **TBC** |
| **CHRU de Strasbourg** | Laurent Arnaud : laurent.arnaud@chru-strasbourg.fr |  |
| **Paris APHP Bichat** | Valérie GOUNANT [valerie.gounant@aphp.fr](mailto:valerie.gounant@aphp.fr)  Solenn BROSSEAU : solenn.brosseau@aphp.fr | **TBC** |
| **Paris APHP Saint Antoine** | Arsène MEKINIAN : arsene.mekinian@aphp.fr  Olivier FAIN olivier.fain@aphp.fr | **Confirmed** |
|  |  |  |

\*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)
* FAI2R (la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares)
* 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 Sclérodermie)
* ASF (Association des Sclérodermiques de France)
* MIHENON (Groupe Interniste)

**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 sclérodermie 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 sclérodermie 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 sclérodermie 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 connait 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 polymerase III (Sobanski et al., 2014)). Les anticorps anti polyremase 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 (Lazzaronni et al, / EUSTAR J of rheumatology, Shah et al, A&R 2010, Joseph et al, science 2014). Cette population porteuse de sclérodermie 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 parait important, dans une étude observationnelle multicentrique « de vraie vive », d’évaluer la tolérance des inhibiteurs de checkpoint chez les patients ayant une sclérodermie systémique, mais également le profil de réponse et l’évolution de la sclérodermie 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 ≥ 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 sclérodermie 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 Sclérodermie France (…)) et via les Centres de Références de Traitement de la Sclérodermie 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 entre Janv. Et Mar 2020
* Fin du recrutement en Sep. 2020