

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

### PRAISE : e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer

TITRE DE L'ÉTUDE	e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer
ACRONYME	PRAISE <i>Patient-Reported AutoImmunity Secondary to cancer immunothErapy</i>
N° HUS	6994
N°IDRCB	2018-A03007-48
DESIGN	<p>Il s'agit d'une étude en vie réelle, longitudinale, observationnelle portant sur des patients mis sous des traitements spécifiques.</p> <p>Elle est basée sur la collecte de symptômes des patients suivis dans des centres de traitement du cancer en France, avec un objectif principal relatif aux manifestations auto-immunes associées à ces traitements.</p> <p>Elle repose sur <b>deux sources de données systématiques</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• données rapportées directement et régulièrement par le patient via une plateforme numérique, adjointes à une collecte de données auprès du médecin à l'inclusion;</li> <li>• données issues de la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS) avec un appariement</li> </ul> <p>Sont adjointes des sources complémentaires qui seront sollicitées au cas par cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sous réserve de l'accord explicite : analyses biologiques (anticorps, ADN, ARN) à partir de sérum et sang prélevés à inclusion et conservés en biobanque,</li> <li>• en cas d'effet auto-immun : informations médicales complémentaires obtenues auprès des médecins spécialistes intervenants dans la prise en charge du patient.</li> </ul>
RATIONNEL	Les nouveaux anticorps monoclonaux, les « inhibiteurs de points de contrôle » du système immunitaire, qui ciblent désormais CTLA-4 et PD-1 / L1 et leurs ligands, marquent clairement un tournant dans le traitement du cancer.

PRAISE	e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer	Résumé Français - V5.1 Jul/27/2020 - page 1 / 5
--------	--	---

	<p>Malheureusement peu d'informations sont disponibles concernant l'épidémiologie et les facteurs de risque de développement de manifestations auto-immunes sévères liées aux inhibiteurs de check-point chez les patients traités pour un cancer dans les indications concernées de ces thérapies.</p> <p>Aucune donnée prospective basée sur la perspective du patient exprimée directement n'est disponible car la plupart des études sont rétrospectives ou cas-témoins. Or le meilleur moyen d'évaluer et d'analyser ces manifestations est d'utiliser une approche prospective basée sur la perspective du patient. En effet les patients traités par leur oncologue peuvent s'adresser à d'autres médecins spécialistes (rhumatologues, praticiens en médecine interne, etc.) en cas de manifestations auto-immunes. Seule une cohorte basée sur la participation active du patient est adaptée afin d'être le plus exhaustif possible et limiter les données manquantes réduire les perdus de vue.</p>
INTERET PUBLIC	<p>Les indications pour le traitement par anti-PD-1 / L1 et anti-CTLA-4 dépendent de la balance bénéfiques/risques. La surveillance de leur tolérance est cruciale et nécessite une collaboration étroite entre oncologues et internistes et/ou autres spécialistes. Le spectre de l'auto-immunité est extrêmement large et son incidence est probablement supérieure à celle des cas graves rapportés dans la littérature. Par conséquent, les symptômes et manifestations rapportés par le patient lui-même peuvent contribuer activement à mieux comprendre l'épidémiologie de l'auto-immunité secondaire à l'immunothérapie du cancer.</p> <p>Notre e-cohorte contribuera doublement à fournir des éléments précis sur les manifestations auto-immunes : de par son aspect en vie réelle et prospectif ; et de par son utilisation du Système National des Données de Santé (SNDS). Celui-ci sera utilisé à la fois pour enrichir les données des patients inclus, et pour étudier les données de remboursements de l'ensemble des autres patients traités par anti-PD-1 / L1 et anti-CTLA-4 et non inclus dans l'étude.</p>
OBJECTIFS	<p>Objectif principal : Déterminer, en utilisant une e-cohorte prospective de 900 patients traités dans les centres français d'oncologie, l'incidence, la sévérité et les conséquences de l'apparition de manifestations auto-immunes chez des patients traités par les inhibiteurs de check-point de BMS.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Comparer les caractéristiques initiales des patients qui développent ou non des manifestations auto-immunes</li> <li>● Comparer la survie globale et la survie sans événement des patients qui développent ou non des manifestations auto-immunes</li> <li>● Analyser l'incidence de poussées ou d'aggravation de maladies auto-immunes préexistantes</li> <li>● Analyser les facteurs prédictifs de survenue des manifestations auto-immunes</li> </ul>

PRAISE	e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer	Résumé Français - V5.1 Jul/27/2020 - page 2 / 5
--------	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Évaluer l'incidence, la sévérité et l'expression des manifestations autoimmunes sévères chez l'ensemble des patients traités par un inhibiteur de checkpoint.</li> </ul>
<p>METHODOLOGIE</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patient adulte (plus de 18 ans) de France (DOM inclus), initiant une immunothérapie par anti-PD1 et/ou anti-CTLA4, quel que soit le cancer parmi les indications de l'AMM. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pour la e-cohorte nous incluons exclusivement les patients traités par un des anticorps monoclonaux commercialisés par BMS : Ipilimumab (YERVOY®) ou Nivolumab (OPDIVO®) ou en combo conformément au RCP.</li> <li>○ Pour la partie analyse SNDS : nous analyserons en plus l'ensemble des patients (de manière anonyme) ayant reçu un remboursement pour ces inhibiteurs de check-point d'après les données du SNDS.</li> </ul> </li> <li>● Patient capable de comprendre et remplir des questionnaires, de donner son consentement, ses coordonnées et de lire et répondre à des emails en français.</li> <li>● Patient bénéficiant de la sécurité sociale française, quel que soit le régime.</li> </ul> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patient faisant déjà partie d'une étude interventionnelle évaluant une immunothérapie ou toute autre étude, excluant la participation à d'autres études</li> <li>● Patient privé de liberté, sous tutelle ou curatelle</li> <li>● Femme en âge de procréer ayant un désir de grossesse</li> <li>● Patient ayant une démence ou une addiction (drogue)</li> <li>● Patient n'ayant pas d'accès ou l'habitude d'utiliser internet et le téléphone portable</li> </ul> <p>Critère de jugement principal : Première manifestation auto-immune secondaire au traitement du cancer par immunothérapie ou aggravation/poussée d'une maladie auto-immune préexistante secondaire au traitement du cancer par immunothérapie.</p> <p>Ce critère principal de jugement est défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Arrêt (temporaire ou définitif) de l'immunothérapie en lien avec une manifestation auto-immune <ul style="list-style-type: none"> <li>○ et/ou nécessitant un traitement pour de(s) manifestation(s) auto-immune(s) d'après le jugement du médecin, incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement symptomatique</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<p>PRAISE</p>	<p>e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer</p>	<p>Résumé Français - V5.1 Jul/27/2020 - page 3 / 5</p>
---------------	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticothérapie orale de plus d'une semaine ou cure de corticostéroïdes</li> <li>- Toute prise d'immunosuppresseur conventionnel ou, médicament ciblé ou biologique</li> <li>- Initiation d'un traitement hormonal</li> <li>- Augmentation du traitement hormonal en lien avec les manifestations auto-immunes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ et/ou hospitalisation pour une manifestation auto-immune</li> <li>○ et/ou mort en lien avec une manifestation auto-immune</li> </ul>
DEROULEMENT	<p>Les patients seront recrutés au sein de centres du traitement du cancer en France. L'oncologue proposera à chaque patient initiant un traitement par inhibiteur de check-point BMS de participer à la e-cohorte.</p> <p>Après avoir donné leur consentement écrit pour participer à l'étude, il leur sera demandé de confirmer leur participation en ligne.</p> <p>Un prélèvement sanguin (sous réserve d'accord du patient) sera réalisé à fins d'analyses anticorps, ADN/ARN par un service centralisé. Complémentairement, les résultats du bilan immunologique habituellement prescrit par l'oncologue (soins courants) seront collectés en direct du patient.</p> <p>Tous les patients seront contactés mensuellement pendant 2 ans via des messages électroniques (email / sms) afin de remplir des questionnaires de suivi. Ils peuvent remplir leur questionnaire à la demande : s'abstenir un mois ou remplir plus d'une fois par mois. Une « assistance patient téléphonique » sera mise en place pour motiver et assurer le suivi de la participation des patients, et une équipe de pharmacovigilance complétera les données (via des demandes auprès du patient et des médecins) en cas de suspicion de manifestations auto-immunes.</p> <p>L'accès au SNDS sera mis en place au début des inclusions et fermé après l'étude. L'appariement sera réalisé par la meilleure méthode disponible au moment de l'accès. La période SNDS concernée est 2017 à 2026.</p>
RESULTATS ATTENDUS ET/OU BENEFICES	<p>Cette cohorte comprendra 900 patients.</p> <p>Cette étude en vie réelle, liée au SNDS, va permettre de détecter les manifestations auto-immunes liées à l'immunothérapie du cancer chez l'ensemble des bénéficiaires des différents régimes nationaux d'assurance maladie, en minimisant les biais liés à la survie et à l'état de santé.</p>
CALENDRIER	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Premier patient inclus : Novembre 2019</li> <li>● Fin des inclusions : Mai 2023</li> <li>● Fin du suivi : Mai 2025</li> <li>● Publication : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Après un an d'inclusion : Mai 2021 (incluant 6 mois d'analyses)</li> </ul> </li> </ul>

PRAISE	e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer	Résumé Français - V5.1 Jul/27/2020 - page 4 / 5
--------	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A la fin des inclusions : Novembre 2023 (incluant 6 mois d'analyses)</li> <li>○ A la fin du suivi du dernier patient inclus : Novembre 2025 (incluant 6 mois d'analyses)</li> </ul>
PROMOTEUR	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Jacques-Eric GOTTENBERG
RESPONSABLE DE TRAITEMENT	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
OPERATIONS CLINIQUES	e-Health Services Sanoïa (CRO)
SOUS-TRAITANT n°1 (de rang 1 - RGPD)	e-Health Services Sanoïa ("sous-traitant")
SOUS-TRAITANT n°2 (de rang 1 - RGPD)	Centre de Ressources Biologiques Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine - Hôpital Bichat ("sous-traitant")

PRAISE	e-cohorte patients sur les effets immunologiques secondaires à l'immunothérapie dans le cancer	Résumé Français - V5.1 Jul/27/2020 - page 5 / 5
--------	--	---