

Cancer du poumon

Les ESSAIS IFCT- CHIVA 1 et 2

**Intergroupe Francophone cancérologie Thoracique*

Comment étaient traités les CBNPC²⁰¹⁰?

OS≈30 mois
PFS≈12 mois

OS≈12 mois
PFS≈6mois

OS≈9 mois
PFS≈4mois

Standard/option recommendations for the treatment of NSCLC by TNM stage

Treatment	Stage IV		
Eligibility	Age, PS, histology, comorbidities (HIV excluded)		
Biomarkers	addiction (ADC)	ADC	SqC
Standard	Kinase inhibitor	Doublet platinum ±bevacizumab ± maintenance	Doublet platinum (except pemetrexed)
Option	Doublet platinum ±bevacizumab	Carboplatin doublet	Carboplatin doublet
Frail patient	-	Carboplatin doublet Monotherapy	Carboplatin doublet Monotherapy
Palliative care	++	++	++



IFCT-1001 CHIVA trial : A phase II study of carboplatin (Ca) plus pemetrexed (P) followed by maintenance P as first-line therapy for Human Immunodeficiency Virus positive (HIV+) infected patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC).

Abs 9076 – Board #399
ASCO 2016

A. Lavole, P. Tomasini, I. Monnet, L. Kiakouama-Maleka, X. Quantin, L. Taillade, H. Lena, P. Fraisse, H. Janicot, C. Audigier-Valette, A. Makinson, A. Langlais, MP. Lebitasy, F. Morin, J. Cadranet
French Cooperative Thoracic InterGroup (FCTI); Hôpital Tenon, AP-HP and Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, Paris, France; AP-HP Hôpital Nord, Marseille, France; CHU de Caen, Caen, France; HCL, Hôpital Croix-Rouge, Lyon, France; Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, Montpellier, France; AP-HP Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Portchaux, Biarritz, France; Hôpital Universitaire Strasbourg, Strasbourg, France; CHU, Clémont Ferrand, France; Service de Pneumologie - CH Toulouse, Toulouse, France; CHU, Montpellier, France; FCTI, Paris, France; Intergroupe Francophone De Cancérologie Thoracique, Paris, France

BACKGROUND

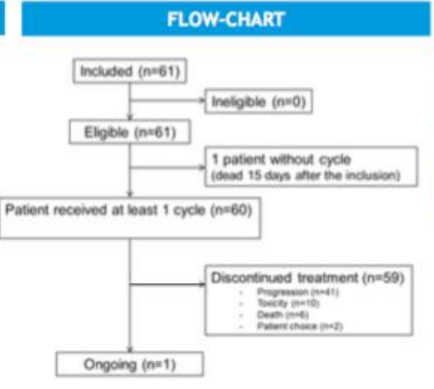
The use of tritherapy in developed countries starting in 1996 led to a considerable reduction in AIDS mortality due to opportunistic infections and AIDS-defining cancers. However, increased life expectancies were accompanied by a diversification of the causes of death in HIV-infected individuals. In 2010 cancer represented 34% of the causes of death in France and lung cancer was the first cause of mortality by cancer.

The prognosis of LC is worse in HIV-positive individuals. Some authors suggest that these poor outcomes may be related to interactions and additive toxicities of the cytotoxic and antiretroviral drugs. It is also likely that the disease is particularly aggressive. Recommendations for treatment of advanced NSCLC are lacking in this population, as HIV seropositivity is an exclusion criteria from most trials.

We conducted a multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of CaP induction followed by P maintenance, in HIV associated advanced NS-NSCLC.

PATIENT CHARACTERISTICS

	ALL (N=61)
Sex	5 (8.2%)
Male	46 (75.4%)
Female	15 (24.6%)
Age	61.07 ± 7.14
Median	62.3
Range	[50.4-67.8]
Smoking status	
Current	14 (22.9%)
Former	2 (3.3%)
Never	45 (73.8%)
Pathology checked	
Median	43.2 ± 34.4
Median	36.9
Range	[16.9-118.6]
PS	
Median	1 (17.5%)
1	40 (65.6%)
2	11 (18.0%)
3	0 (0%)
4	0 (0%)
Unknown	0 (0%)
Adverse events	0 (0%)
Others	0 (0%)
Stage	
III	4 (6.6%)
IV	57 (93.4%)

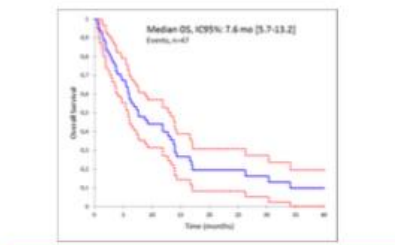
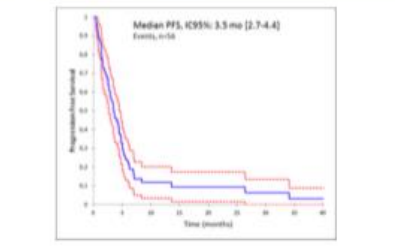
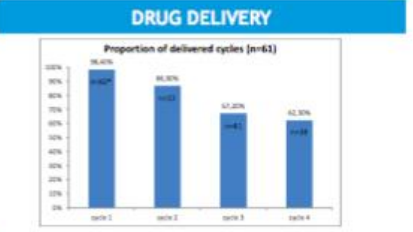


EFFICACY

	n(%)	IC95%
Disease Control (DC)	31 (50.8%)	[38.3%-63.4%]
Partial Response (PR)	18 (29.5%)	
Stable Disease (SD)	13 (21.3%)	

SURVIVAL

Median follow-up : 26.5 months (95%NOV 2016)



METHODS

Four cycles of CaP were administered, followed by P until progression in controlled patients with PS ≤ 2 after induction.

The primary endpoint was a ≥ 30% disease control rate (DCR) after 12 weeks.

Secondary endpoints were objective response rate, progression-free (PFS) and overall survival (OS), as well as the incidences of adverse events (AE) and opportunistic infections.

Statistics : Fleming (1 step) alpha=5%, beta=95%
p=30%, p1=50%, H0 : p ≤ p0=30% versus H1 : p ≥ p1

METHODS

	ALL (N=61)
Median known duration of HIV infection	20.69
Range	[0.1-29.0]
Median CD4+ T-cell count	163.00
Range	[1.0-922.0]
Median CD4+ T-cell count	428.00
Range	[18.0-1250.0]
HIV Viral load (VL)	
Median	39.00
Range	[0.0-95409.0]
AntiRetroviral Therapy (ART)	
No	2 (3.3%)
Yes	53 (86.7%)
Cotrimoxazole	
No	49 (80.3%)
Yes	12 (19.7%)

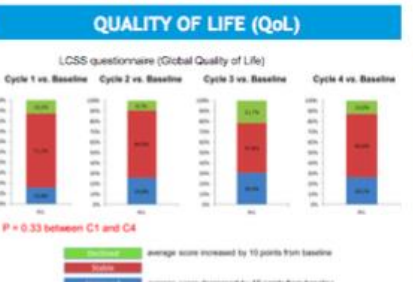
OVERVIEW OF TOXICITIES (cycle 1 to 4)

	ALL (N=60)
Any AE, any grade (N,%)	59 (98.3%)
Any AE, grade 3 - 4 (N,%)	36 (60.0%)
Any AE, grade 5 (N,%)	2 (3.3%)

1 Sepsis

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)
Hematological AEs	57 (95.0%)	36 (60.0%)
Anaemia	52 (86.7%)	18 (30.0%)
Neutropenia	47 (78.3%)	32 (53.3%)
Thrombocytopenia	42 (70.0%)	21 (35.0%)
Febrile neutropenia	4 (6.7%)	4 (6.7%)

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)	Grade 5 (N=60)
Asthenia	40 (66.7%)	10 (16.7%)	0 (0%)
Nausea	28 (46.7%)	3 (5%)	0 (0%)
Vomiting	15 (25%)	3 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	7 (11.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)



KEY INCLUSION CRITERIA

Age ≥ 18 years ≤ 75 years,
WHO performance status: 0, 1 or 2
NSCLC histologically (highly recommended) and/or cytologically confirmed, stage III (non-irradiatable or inoperable) or stage IV

KEY INCLUSION CRITERIA

	ALL (N=61)
Sex	5 (8.2%)
Yes	2 (3.3%)
No	2 (3.3%)
Yes	1 (1.6%)
No	1 (1.6%)
Yes	0 (0%)
No	0 (0%)
Yes	49 (78.9%)
No	8 (13.1%)
Yes	0 (0%)
No	0 (0%)
Yes	49 (78.9%)
No	8 (13.1%)

CONCLUSIONS

- Four cycles of CaP induction, followed by P maintenance, were effective and reasonably well-tolerated in first-line therapy of HIV-infected patients with NE-NSCLC
- Any opportunist infection was observed
- Overall survival was shorter than in general population whereas HIV infected patients have

Essai IFCT-CHIVA

carcinome non Epidermoïde IIIB-IV

2012

61 patients inclus

2015



Objectif principal: contrôle à 4 cycles >30%

Essai IFCT-CHIVA

carcinome non Epidermoïde IIIB-IV

2012

61 patients inclus

2015

Choix du doublet *

- 1/ pemetrexed molécule de référence pour les non épidermoïde
- 2/ absence d'interactions avec HAART

Carboplatine AUC5
Pemetrexed _{500mg/m²}
N=4 cycles
J1=J22

Progression

Sortie Etude

Pemetrexed en
maintenance jusqu'à
progression ou
toxicité limitante

Progression
Seconde ligne à la
discrétion de
l'investigateur

Objectif principal: contrôle à 4 cycles >30%

Caractéristiques des patients

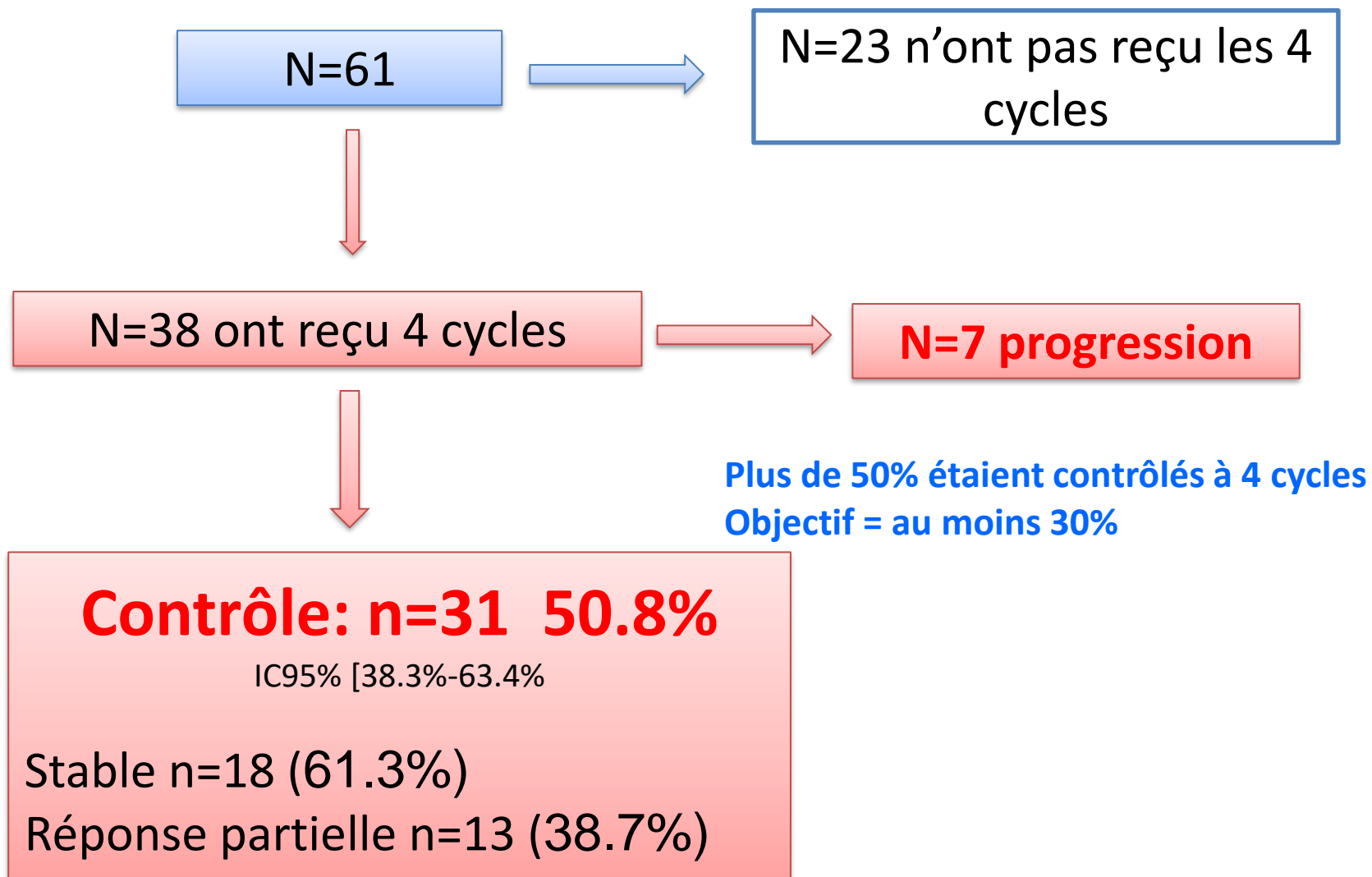
- 52 ans,
- Homme: 75%
- Fumeur actif: 88%
- PS: 0 (28%) -1 (52,5%)-2 (19,5%)
- Stade IV: 90%
- ATCD cancer: 15%
- Comorbidités CV: 50%

Caractéristiques des patients

- 52 ans,
- Homme: 75%
- Fumeur actif: 88%
- PS: 0 (28%) -1 (52,5%) -2 (19,5%)
- Stade IV: 90%
- ATCD cancer: 15%
- Comorbidités CV: 50%

- VIH depuis 20 ans
- CD4: 418 (18-1230)
- Nadir CD4: 169 (1-822)
- CV: 39 (0-95499)
- HAART: 96%
- Toxoplasmose: 11%
- Pneumocystose: 17%
- Mycobactérie: 21%
- Hépatite C: 39%

Objectif principal



Objectifs secondaires

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)
Hematological AEs	57 (95.0%)	36 (60.0%)
Anaemia	52 (86.7%)	18 (30.0%)
Neutropenia	47 (78.3%)	32 (53.3%)
Thrombocytopenia	42 (70%)	21 (35.0%)
Febrile neutropenia	4 (6.7%)	4 (6.7%)

Objectifs secondaires

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)	Grade 5 (N=60)
Asthenia	40 (66.7%)	10 (16.7%)	0 (0%)
Nausea	28 (46.7%)	3 (5%)	0 (0%)
Vomiting	15 (25%)	3 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	7 (11.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)
Anorexia	19 (31.7%)	2 (3.3%)	0 (0%)
Weight decreased	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Sepsis	3 (5.0%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Neuropathy peripheral	3 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alopecia	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Renal failure	4 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)

2 décès par sepsis dont 1 décès toxique

CD4 144 et 277

Objectifs secondaires

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)	Grade 5
Asthenia	40 (66.7%)	10 (16.7%)	0 (0%)
Nausea	28 (46.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Vomiting	15 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Diarrhoea	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)
Anorexia	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0 (0%)
Weight decrease	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Sepsis	3 (5.0%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Neuropathy peripheral	3 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alopecia	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Renal failure	4 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)

PAS D INFECTION OPPORTUNISTE

Conclusion

CARBOPLATINE PEMETREXED suivi de PEMETREXED

1^{er} essai thérapeutique dédié aux PVVIH atteints de CBP

Objectif principal atteint

Toxicité acceptable



Doublet de référence chez les PVVIH

Malgré un bon contrôle immunitaire et peu de décès toxique, la survie globale est plus mauvaise que dans la population générale MAIS il s'agissait d'une population hétérogène

Lorsque les patients ont un bon PS, la survie globale est identique à la population générale

D'autres stratégies sont à envisager

Comment traiter les CBNPC-VIH²⁰¹⁶?

Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCErVIH Working Group

J.-P. Spano^{1,2,3*,†}, I. Poizot-Martin^{4,5,†}, D. Costagliola^{2,3}, F. Boué^{6,7}, O. Rosmorduc^{8,9}, A. Lavolé¹⁰, S. Choquet^{2,3,11}, P.-E. Heudel¹², V. Leblond^{8,11,13}, J. Gabarre¹¹, M.-A. Valantin^{2,3,14}, C. Solas¹⁵, A. Guihot^{8,16}, G. Carcelain^{8,13}, B. Aufran^{8,13}, C. Katlama^{2,3,14} & L. Quéro^{17,18}

- Population exclue des essais thérapeutiques
- Première cause de mortalité par cancer chez le VIH ; >90% fumeurs
- Essai IFCT CHIVA
 - Cddp/pem-pem, standard de 1^{ère} ligne dans les CBNPC non épi
 - PFS=3,5 (2,7-4,4) ; OS=7,6 (5,7-13,2)
- Toxicité cumulative et/ou interactions avec c-ART pour vinorelbine, docetaxel, paclitaxel et erlotinib
- Nivolumab cohorte CANCErVIH ; essai IFCT CHIVA2

Comment traiter les CBNPC²⁰¹⁸?

OS≈40mois
PFS≈18 mois

OS>24 mois
PFS≈9mois

Treatment	Stage I-IIA	Stage IIB-IIIA	Stage IIIB	Stage IV		
Eligibility	Age, PS, FEV1/DLCO, comorbidities			Age, PS, histology, comorbidities, "auto-immunity"		
Biomarkers	NA	NA	NA	addiction (ADC)	PD-L1 ≥50%	PD-L1 <50%
Standard 1L	Surgery	Surgery± peri-operative CT	Concomitant radio-CT± immunotherapy	Kinase inhibitor	Pembrolizumab	Doublet platinum± bevacizumab
Option	SBRT	Concomitant radio-CT	Sequential chimio-RT	Doublet platinum ±bevacizumab	Doublet platinum ±bevacizumab	-
2 nd line	-	-	-	Kinase inhibitor/ Doublet platinum ±bevacizumab	Atezo/nivo/ pembro/ Doublet platinum ±bevacizumab	Atezoli/nivo/ pembro (≥1% PDL1)/ Chemotherapy

Comment traiter les CBNPC-VIH²⁰¹⁸?

Revue des Maladies Respiratoires (2016) 33, 419–421



ELSEVIER

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Suivi biologique des patients vivant avec le VIH traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 pour un cancer bronchique non à petites cellules : propositions d'un groupe de travail



- RCP CancerVIH, par webconférence tous les 15 jours
- Déclaration des cas de cancer du poumon
 - Proposition de traitement
 - Conseil interaction médicamenteuse avec ART
- Orientation vers l'essai IFCT-CHIVA 2 (nivolumab ≥ 2^{ème} ligne)
- Inclusion dans la cohorte nationale de suivi clinique et biologique

Tableau 1 Surveillance biologique des personnes vivant avec le VIH (PVIH) traitées par anti-PD-1/PD-L1.

Au prélèvement initial (avant anti-PD-1/PD-L1) seulement

Charge virale EBV, charge virale CMV, charge virale HHV-8 si sérologie positive ; ces analyses seront surveillées ultérieurement en cas de positivité Quantiféron®

Au prélèvement initial et à chaque cycle (avant l'injection, tous les 15 jours pour le nivolumab, toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab)

NFS plaquettes, formule leucocytaire, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcium, magnésium, phosphatémie, ASAT, ALAT, bilirubine, PAL, gamma GT, glycémie, lipase, albumine, LDH, bandelette urinaire
Numération CD4/CD8, charge virale VIH

Au prélèvement initial et tous les 3 cycles

TSH (T3, T4 libre si TSH anormale), anticorps anti-nucléaires (AAN) avec anti-ADN natif et anti-ENA si AAN positifs, anti-TPO, anti-thyroglobuline
Antigène HBS, charge virale VHB/VHC si co-infection VHB ou VHC
Bêta-hCG si femme en âge de procréer

Comment traiter les CBNPC-VIH²⁰¹⁸?

Table 1. Clinical and immune-virological follow-up of the 10 HIV-infected patients with NSCLC during treatment by nivolumab

Patient (n)	CD4/mm3	HIV viral load	Dose nivolumab (n)	Best tumor response	Toxicity	Intercurrent infection	Status	Nivolumab in progress
1	202	<20	7	S	Grade 1 hepatitis	No	Dead	No
2	657	<20	6	DP	No	No	Dead	No
3	404	<20	8	S	No	No	Dead	No
4	307	<20	21	S	No	No	Alive	No
5	280	<20	37	PR	Grade 2 diarrhea	No	Alive	Yes
6	327	<20	7	S	No	No	Dead	No
7	351	<20	3	PR	Hypereosinophilia	Yes	Alive	No
8	110	<20	3	DP	No	No	Dead	No
9	346	<20	4	DP	No	No	Dead	No
10	400	<20	5	DP	No	No	Dead	No

DCR=60%

Comment traiter les CBNPC-VIH²⁰¹⁸?

Table 1. Characteristics of Patients With HIV and NSCLC Treated With PD-1 Inhibitors

Case	Age	Sex	History of Tobacco Use	Histology	Driver Mutation	PD-L1 TPS	Line/ Drug	BOR ^a	Length of Time on PD-1 Therapy	Toxicities ^b	On ART Before PD-1
1	53	M	30 pk-yr	Adeno	KRAS G12C	90%	1st Pembro	SD	3 Months, ongoing	None	No ^c
2	52	M	45 pk-yr	Adeno	None detected	N/A	2nd Nivo	PD	2 Months, discontinued due to PD	Grade 1 arthralgia, headache, chest pain	Yes
3	59	M	7.5 pk-yr	Adeno	KRAS G12C	90%	1st Pembro	PR	3 Months, ongoing	Grade 2 arthralgia	Yes ^d
4	52	M	23 pk-yr	Adeno	None detected	90%	2nd Pembro	PR	10 Months, discontinued due to unrelated death	Grade 1 fatigue	Yes
5	43	M	30 pk-yr	Adeno	None detected	N/A	3rd Nivo	SD	5 Months, discontinued due to PD	None	Yes
6	51	M	30 pk-yr	Adeno	None detected	90%	1st Pembro	PR	8 Months, ongoing	Grade 2 arthralgia	Yes

DCR=71%

Comment traier les CBNPC-VIH²⁰¹⁸?

Table 1. Characteristics of Patients With HIV and NSCLC Treated With PD-1 Inhibitors

Case	Age	Sex	History of Tobacco Use	Histology	Driver Mutation	PD-L1 TPS	Line/ Drug	BOR ^a	Length of Time on PD-1 Therapy	Toxicities ^b	On ART Before PD-1
1	53	M	30 pk-yr	Adeno	KRAS G12C	90%	1st Pembro	SD	3 Months, ongoing	None	No ^c
2	52	M	45 pk-yr	Adeno	None detected	N/A	2nd Nivo	PD	2 Months, discontinued due to PD	Grade 1 arthralgia, headache, chest pain	Yes
3	59	M	7.5 pk-yr	Adeno	KRAS G12C	90%	1st Pembro	PR	3 Months, ongoing	Grade 2 arthralgia	Yes ^d
4	52	M	23 pk-yr	Adeno	None detected	90%	2nd Pembro	PR	10 Months, discontinued due to unrelated death	Grade 1 fatigue	Yes
5	43	M	30 pk-yr	Adeno	None detected	N/A	3rd Nivo	SD	5 Months, discontinued due to PD	None	Yes
6	51	M	30 pk-yr	Adeno	None detected	90%	1st Pembro	PR	8 Months, ongoing	Grade 2 arthralgia	Yes

DCR=71%

Essai IFCT 1602-CHIVA 2

Personnes Vivant avec le VIH: PVVIH

Programme national immunothérapie et PVVIH

Poumon Essai IFCT 1602- CHIVA2

Investigateur principal Armelle Lavolé
Co investigateur principal Jacques Cadranel
Chiva bio Amélie Guihot Brigitte Autran
Promoteur: IFCT



Cohorte ONCOVIHAC ANRS

Coordination JP Spano et O.Lambotte

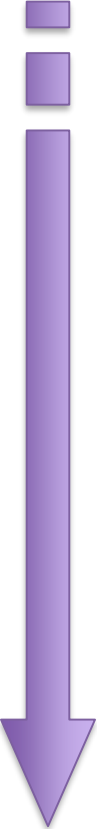
PVVIH
Tout cancer (si poumon, priorité CHIVA2)
Toute immunothérapie
Toute ligne



Immunothérapie par nivolumab
après chimiothérapie antérieure
chez des PVVIH présentant un
CBNPC

Calendrier



- 
- Avis favorable CPP
 - Autorisation ANSM
 - Registre des Essais cliniques (INCa)
 - 1^{er} centre ouvert : juillet 2017
 - 1^{er} patient inclus : juillet 2017

Critères d'inclusion

- CBNPC IIIB-IV *ou rechute post opératoire*
- Après au moins une ligne contenant du platine
- PS 0 à 2.
- VIH1 ou VIH2
- **quel que soit le taux de CD4.**
- **charge virale VIH < 200**

Critères d'exclusion

- Cancer **concomitant** nécessitant une *intervention active*
- ATCD d'évènements immunologiques **liés au VIH** : *LIP, uvéite non infectieuse, encéphalite et autres manifestations d'un syndrome d'infiltration lymphocytaire CD8, néphropathie liée au VIH.*

Objectif principal: efficacité

Contrôle de la maladie après 8
semaines de traitement

Objectifs secondaires

- Tolérance : grade des événements indésirables
- Durée de réponse
- Taux de réponse en fonction de l'expression de PD-L1
- Survie sans progression
- Survie globale
- Qualité de vie (LCSS)
- Impact sur le contrôle du VIH et de l'immunité
- Suivi réactivation possible d'autres infections chroniques associées

Considérations statistiques

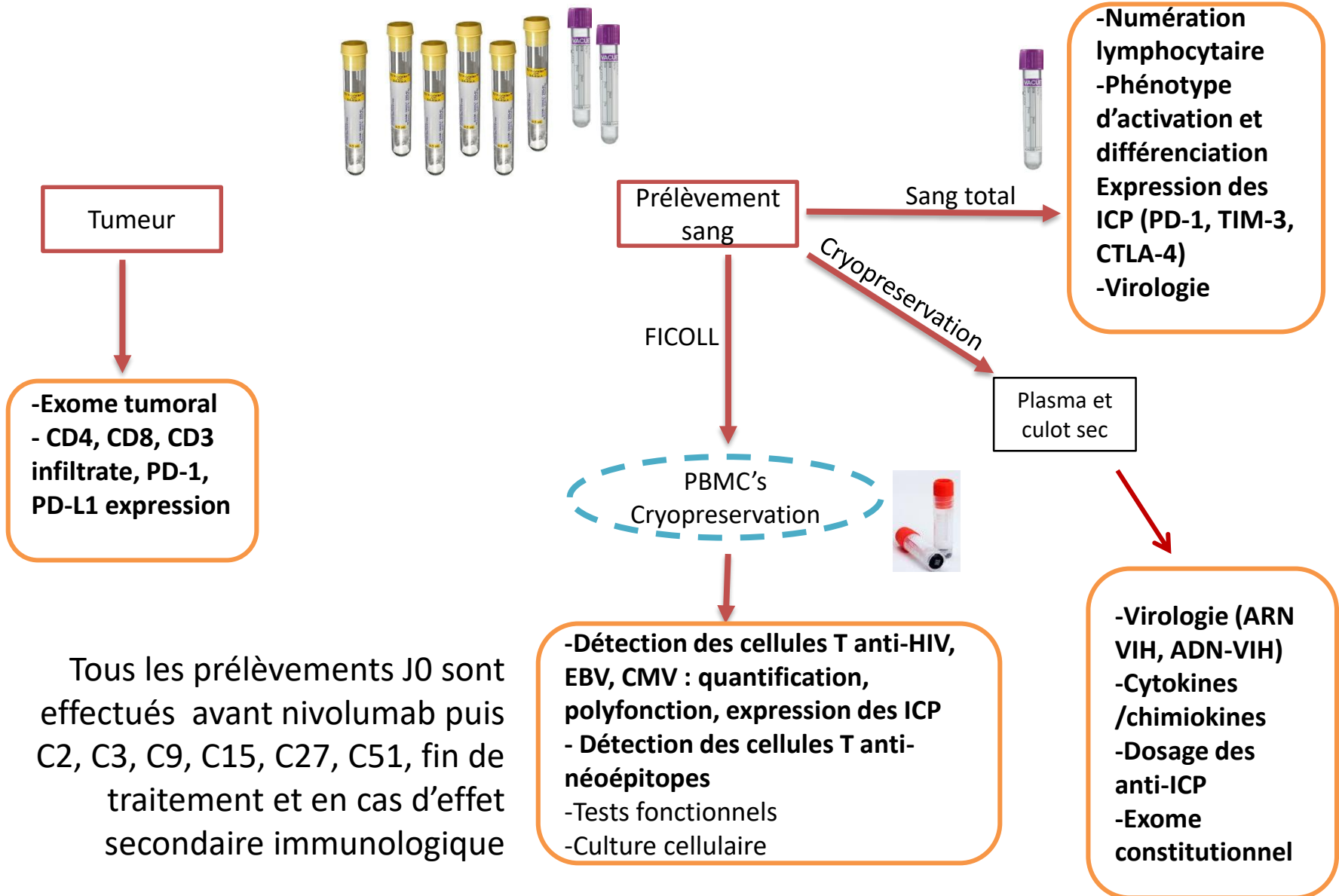
- 30 patients devront être inclus.
- Un taux de contrôle supérieur ou égal à 57% est considéré comme acceptable après l'immunothérapie.
- Un test de proportion binomial (comparé à une proportion théorique) avec une règle d'arrêt selon O'Brien et Fleming en deux étapes (arrêt de futilité) sera utilisé $P_0 = 30\%$, $P_1 = 57\%$ avec une puissance de 90% et un risque α de 5%.

BIO-CHIVA-2

Contrat de collaboration entre l'IFCT et l'INSERM (Centre d'immunologie et de maladies infectieuses / Inserm U1135)

Coordination: Amélie GUIHOT Brigitte AUTRAN
GH Pitié Salpêtrière

BIO-CHIVA-2



Tous les prélèvements JO sont effectués avant nivolumab puis C2, C3, C9, C15, C27, C51, fin de traitement et en cas d'effet secondaire immunologique

Durée de l'étude

Période d'inclusion : **24 mois**

Etat d'avancement

Objectif d'inclusions: 30 patients attendus (2 ans d'inclusions)

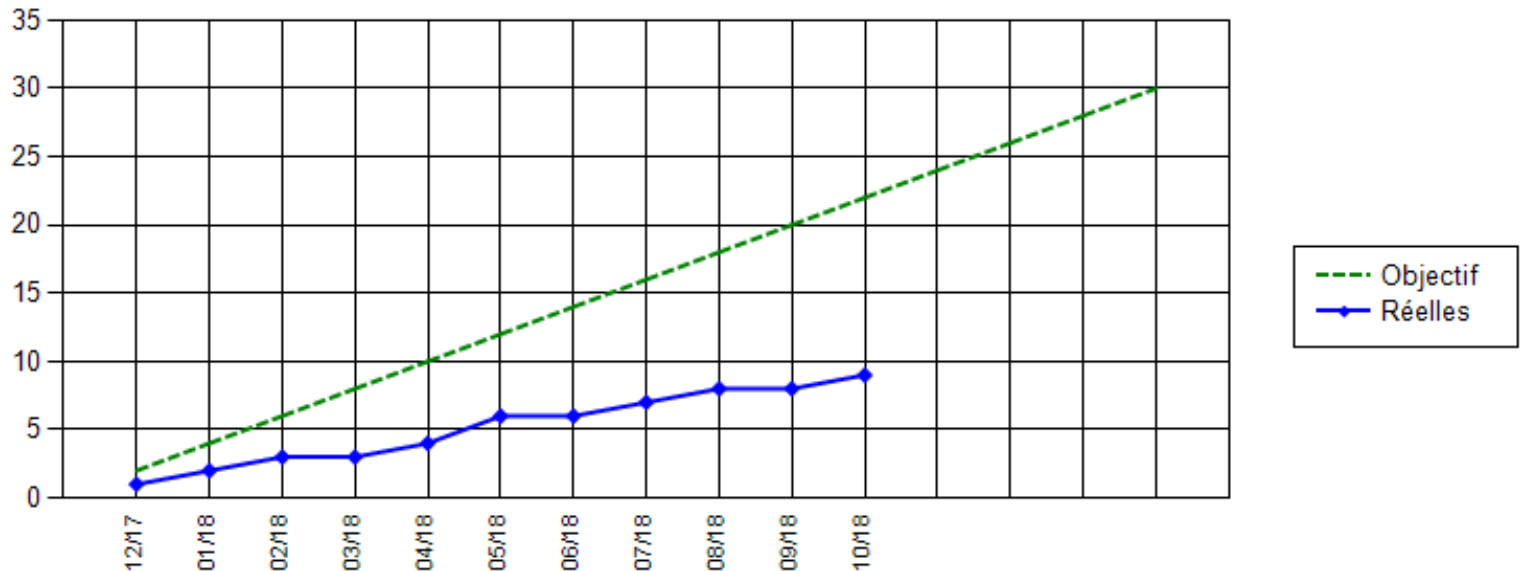
→ **Centres ouverts** : 17

→ **Centres actifs** : 6 (35%)

→ **Inclusion totale** : 9 patients → reste à inclure = 21 patients

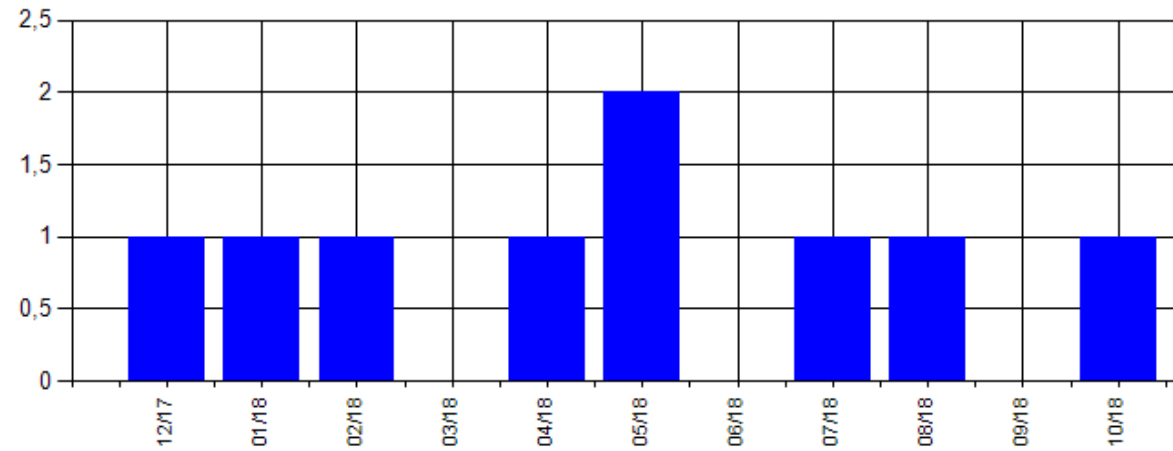
→ **Fin des inclusions** : décembre 2019

Avancement inclusions

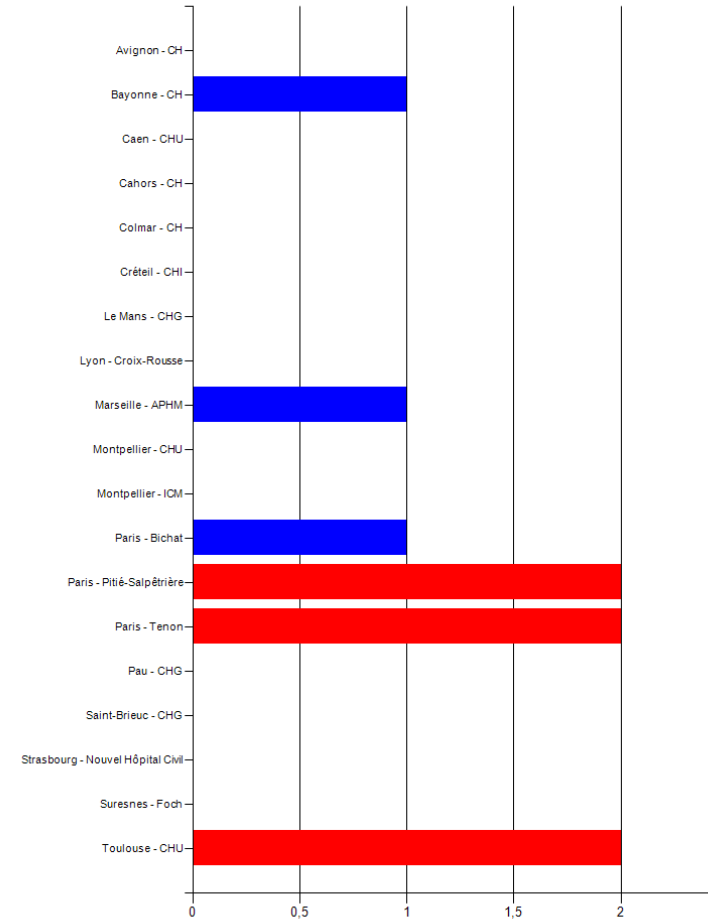


Etat d'avancement

Inclusions par mois



Inclusions par centre



Incluez !

; -)

Immunothérapie et cancer du poumon

Les AMM

Seconde ligne métastatique **non à petites cellules**

2015: Nivolumab le premier quel que soit PDL1

2017: Pembrolizumab PDL1 $\geq 1\%$

2018: Atézolizumab quel que soit PDL1

Première ligne métastatique **non à petites cellules**

2017: PDL1 $\geq 50\%$ Pembrolizumab

En cours quel que soit PDL1: chimiothérapie + pembro ou atézolizumab

Après radio chimiothérapie **stade IIIB non à petites cellules**

2018: Durvalumab