

ANRS CO24 ONCOVIHAC

**COHORTE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE
DE PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH)
AYANT UN CANCER TRAITÉ PAR DES ANTICORPS
INHIBITEURS DES CHECKPOINTS IMMUNITAIRES
(Ac Anti-ICP)**

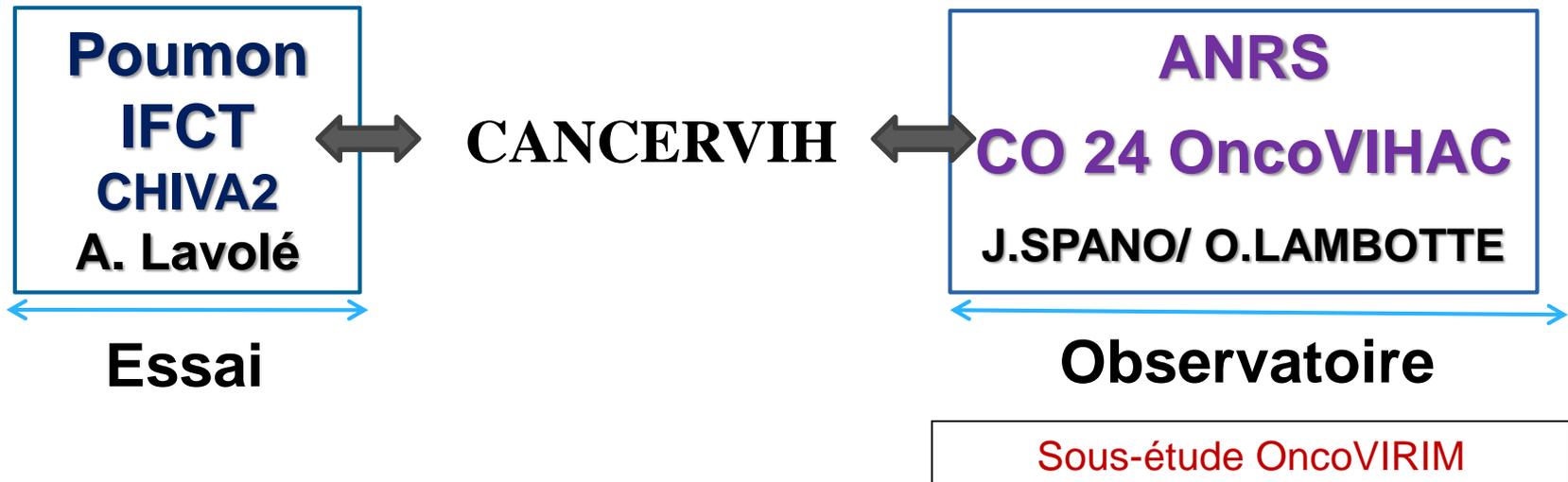


PD-1 CANCER-HIV National program

Immunothérapie chez les PVVIH atteintes de pathologies malignes

Pr Jean-Philippe SPANO (CANCERVIH, CLIP²), Pr Olivier LAMBOTTE, Dr Amélie GUIHOT, Pr Dominique COSTAGLIOLA, Pr Brigitte AUTRAN, Pr Christine KATLAMA, Pr Vincent CALVEZ, Pr Anne-Geneviève MARCELLIN, Pr Constance DELAUGERRE

- Méthodologie – COREVIH – Réseaux de cancérologie - Immunologie



RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

Les principaux risques spécifiques au participant VIH+ :

d'induction d'auto-immunité

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities.
Champiat S, et al.
Ann Oncol 2016; 27(4):559-574.

d'IRIS

Human Immunodeficiency Virus Infection and Non-small Cell Lung Cancer Survival and Toxicity of Antineoplastic Chemotherapy in a Cohort Study.
Makinson A, et al.
J Thorac Oncol 2011; 6(6):1022-1029.

Augmentation des CD8

risque hépatique en cas de co-infection VHB

rebond virologique

Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade.
Velu V, et al.
Nature 2009; 458(7235):206-U205.

Effet potentiel des anti-PD1 sur les réservoirs du VIH

➤ les anti-PD1 :

- vont réactiver les LTCD4 réservoirs qui surexpriment PD1 ce qui va conduire à la transcription du VIH
- vont rétablir une fonctionnalité des LTCD8 spécifiques du VIH qui pourront éliminer les LTCD4 réservoirs activés

Etude approfondie de l'impact des anticorps anti-immune checkpoints chez les PVVIH

- pour évaluer leur toxicité,
- pour évaluer les paramètres immuno-virologiques de l'infection par le VIH.

Objectif Principal

- Evaluer **la tolérance clinique et biologique** de l'utilisation des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires ou anti-immune checkpoints (Ac anti-ICP) chez les PVVIH ayant un cancer traité par des Ac anti-ICP.

Objectifs Secondaires

- Evaluer **l'évolution des données immuno-virologiques** du VIH chez les PVVIH ayant un cancer traité par Ac anti-ICP :
 - la charge virale ARN plasmatique
 - le taux de lymphocytes CD4, CD8, le ratio CD4/CD8.
- Evaluer le critère d'efficacité : **survie** sans progression, **survie** à 1 an et à 2 ans.
- **Modification** éventuelle **des traitements ARV**

OBJECTIFS DE LA SOUS-ÉTUDE « ONCOVIRIM »

➤ Réponse objective sur la tumeur au traitement Ac anti-ICP évaluée selon les critères RECIST (tumeurs solides) et CHESON (lymphomes)

➤ Autres explorations immuno-virologiques sur le VIH, évaluation :



de la
réplication VIH
résiduelle



de la taille
du réservoir
VIH



de la réponse immune anti-
VIH (polyfonction,
expression des Ac anti-ICP)



des marqueurs d'inflammation
systémiques et des marqueurs
d'activation/différenciation des
cellules T totales

➤ Evaluation virologique des autres virus : charges virales des virus EBV, CMV, HHV-8, VHB et VHC (si co-infectés)

➤ Monitoring des auto-anticorps (anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, anti-cardiolipine, anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline)

➤ Description des gènes dont l'intérêt apparaîtrait majeur dans les réponses/les effets secondaires des Ac anti-ICP, CMH de classe I et II en particulier

➤ La capacité des cellules T CD8 à détruire les cellules T CD4 infectés

CRITÈRES D'INCLUSION – CRITÈRES DE NON INCLUSION

OBSERVATOIRE

Critères d'inclusion

- Personne âgée de 18 ans ou plus, infectée par le VIH-1, traitée ou non par des antirétroviraux
- Cancer prouvé histologiquement et/ou cytologiquement
- Personne traitée depuis moins d'un mois ou devant être traitée par anti PD1 ou anti-PDL-1 ou anti-CTLA4 selon les recommandations en vigueur
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le participant et l'investigateur

Critères de non-inclusion

- Participant inclus dans l'essai CHIVA 2 (cancer du poumon - IFCT)

CRITÈRES D'INCLUSION- CRITÈRES DE NON INCLUSION

SOUS-ÉTUDE « ONCOVIRIM »

Critères d'inclusion

- Toute personne incluse dans l'observatoire.
- Participant sous traitement ARV avec une charge virale contrôlée (< 50 copies/mL)
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Consentement spécifique à la sous-étude, libre, éclairé et écrit, signé par le participant et l'investigateur

Critères de non inclusion

- Radiothérapie cérébrale ou du poumon <30 jours
- Transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse
- Corticothérapie > 10 mg/jour
- Participant n'ayant pas fait les prélèvements requis pour la sous-étude avant la première injection de l'Ac anti-ICP

MÉTHODOLOGIE DE LA COHORTE

Observatoire :

- Multicentrique, national (**60 centres participants en France**)
- PVVIH atteintes de cancer, traitées depuis moins d'un mois ou devant être traitées par Ac anti-ICP
- Taille indéterminée
- Aucun prélèvement requis, seul un recueil de données sera réalisé à M0, M6, M12, M18 et M24



Calendrier de recueil des données dans l'observatoire

Sous-étude immuno-virologique « OncoVIRIM » :

- Interventionnelle : uniquement des prélèvements sanguins pour les laboratoires d'immunologie/ virologie de la Pitié Salpêtrière et l'Institut Pasteur **avant l'injection de l'Ac anti-ICP**



Calendrier du suivi des participants de la sous-étude selon l'Ac anti-ICP reçu

- limitée à **25 centres sélectionnés**
- uniquement les PVVIH recevant un traitement par Ac anti-ICP ayant l'AMM, l'ATU ou la RTU
- 50 participants prévus quelque soit le type de tumeur ou d'Ac anti-ICP reçu

CALENDRIER DU SUIVI DES PARTICIPANTS DE LA SOUS-ÉTUDE RECEVANT LE NIVOLUMAB

	M0 S0 C1	S2 C2	S4 C3	S16 C9	M6 S28 C15	M12 S52 C27	M18 S76 C39	M24 S100 C51	Arrêt de l'Ac anti- ICP ¹⁰	En cas d'effet indésirable immunologique
					+/- 1mois	+/- 1mois	+/- 1mois	+/- 1mois		
Consentement éclairé	x									
Données démographiques (date de naissance, sexe, pays de naissance, groupe de transmission, statut socio-économique)	x									
Mode de vie (consommation de tabac, d'alcool, de drogue)	x									
Antécédents des événements classant Sida et non-classant Sida incluant les maladies auto-immunes	x									
Test quantiféron¹¹	x									
Recueil des traitements ARV et de la corticothérapie pris les 6 derniers mois avant la première injection de l'Ac Anti-ICP										
Traitements ARV en cours et tout autre traitement prescrit	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Contre-indications aux anticorps	x									
Événements indésirables cliniques et biologiques (grade selon CTCAE)		x	x	x	x	x	x	x	x	
Événements infectieux, auto-immunes et maladies immunologiques liées au VIH : IRIS et DILS		x	x	x	x	x	x	x	x	
Statut vital, évolution de la maladie		x	x	x	x	x	x	x	x	
Données immuno-virologiques (charge virale ARN VIH-1, CD4 et CD8)	x ⁸	x	x	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x	
Anticorps anti-immune checkpoint(s) reçu(s) (type de cure, dose, date de début, date de fin et si arrêt de l'Ac anti-ICP : donner la raison)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Données du bilan sanguin de routine¹ (CPK à recueillir si fait en routine, ou à faire)	x	x	x	x	x	x		x	x	
TSH (T3, T4 libre si TSH anormale)	x ²			x ²	x ²	x ²		x ²	x ²	
Anti-AAN Ab, Anti-TPO Ab	x									x
Sérologies de la toxoplasmose, TPHA-VDRL	x									
Sérologies VHB, VHC, EBV, CMV	x ³									
Charges virales VHB, VHC, EBV, CMV	x ⁴	x ⁴		x ⁴	x ⁴					
Biopsie⁵	x									
Prélèvement virologie pour biothèque⁶ (incluant sérologie et CV HHV-8) (1 tube EDTA de 7 mL et 1 tube sec de 7mL uniquement à J0)	x	x	x	x	x	x		x	x	
Prélèvement immunologie pour biothèque⁶ (6 tubes de 9mL ACD, 1 tube EDTA de 7 mL)	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Test de suppression VIH⁷ (2 tubes EDTA de 7 mL)	x			x	x	x		x	x	

¹NFS, plaquette, formule leucocytaire, albumine, sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphate, chlorure, urée, AST, ALT, total bilirubine, alcaline phosphatase,GGT, glycémie, LDH, créatinine, lipase, CRP, CPK (Si le dosage de la CPK non fait en routine : à faire sur le même prélèvement donnant les résultats des paramètres hépatiques du bilan sanguin de routine

²Si TSH anormale à l'inclusion (C1) à recueillir aux cycles de cure suivants : C9, C15, C27 C51 et en cas d'arrêt de l'Ac anti-ICP

³A recueillir ou à signaler au laboratoire de virologie de la Pitié Salpêtrière via la fiche d'information des prélèvements pour la virologie si sérologie non faite ou négative avant l'inclusion et datant de plus de 2 ans

⁴A recueillir si sérologie positive. Si manquant, à signaler au laboratoire de virologie de la Pitié Salpêtrière via la fiche d'information des prélèvements pour la virologie

⁵Compte-rendu de biopsie anonymisé avec marquage de l'Ac anti-ICP à envoyer par mail : oncovihac@iplesp.upmc.fr ou par fax : 01 42 16 42 (61) / (67)

⁶Prélèvement virologie et Prélèvement immunologie à envoyer le même jour au laboratoire d'immunologie à la Pitié Salpêtrière / ⁷Deux tubes de 7 mL EDTA à envoyer le même jour à l'Institut Pasteur

⁸Données immuno-virologiques à M0 datant de moins de 15 jours / ⁹Toutes les mesures depuis le dernier recueil / ¹⁰ A effectuer qu'en cas d'arrêt de l'Ac Anti-ICP pour un participant mis sous un autre type d'Ac Anti-ICP au cours du suivi de la sous-étude / ¹¹Test quantiféron datant de moins de 4 semaines

ÉCHÉANCIER DE LA COHORTE

Date de début de l'étude : 17/01/ 2018

Durée des inclusions : 2 ans

Durée de participation par participant : 24 mois

Fin de la recherche : 6 mois après le dernier suivi du dernier participant (pour finalisation du contrôle des données)

Durée totale prévue de la recherche : 4,5 ans, éventuellement renouvelable

Date prévisionnelle de fin de la recherche : deuxième trimestre 2022

ETAT D'AVANCEMENT

INCLUSIONS DES CENTRES (14/11/2018)

Date de la première inclusion : 17/01/2018

Centres	Nombre d'inclus Cohorte	Nombre d'inclus Sous-étude	Arrêt Ac Anti-ICP	Décès
272-Oncologie médicale-Pitié, Paris	3	2	2	1
278-Oncologie-Nord Marseille / 072-Hématologie Sainte Marguerite Marseille	2			1
279-Oncologie médicale-Timone/072-Hématologie-Sainte Marguerite Marseille	2			
291-Pneumologie-Bicêtre / 034-Médecine interne-Bicêtre	2	1		
057-Médecine interne-Foch, Suresnes	2			2
146-Smit-CH St Nazaire	1			
170-Hématologie-Pitié, Paris	1	1		
052-Médecine interne-Antoine Béclère	1		1	
075-Smit-Montpellier	1	1		
039-Hémato-Oncologie-CH du pays d'Aix	1			
038-Onco-hématologie Avignon	1			
098-Smit-Lyon/ Dermatologie-Lyon	1			
133-Pneumologie-Tenon, Paris	1	1		
014-Dermatologie-Saint Louis, Paris	1			
023-Immunologie-Saint Louis, Paris	1			
054-Immunologie-Georges Pompidou, Paris	1			
Total	22 dont 17 encours	6 dont 4 en cours	3	4

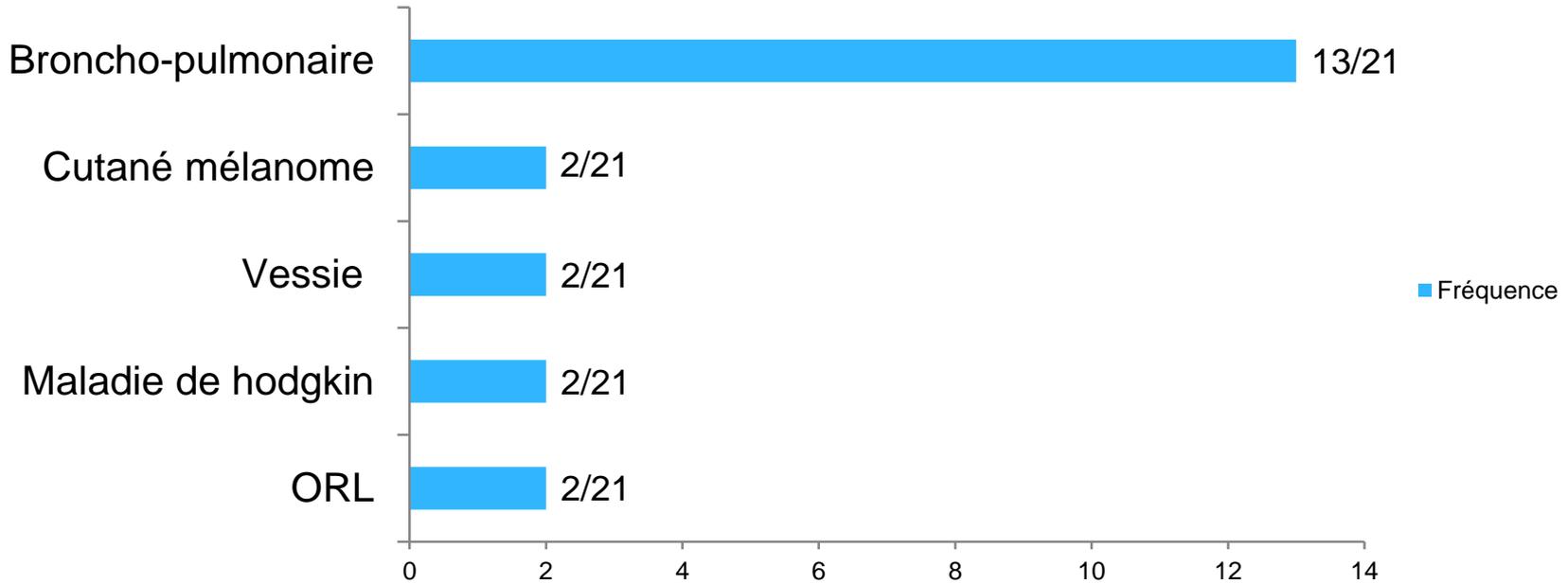
DONNEES DEMOGRAPHIQUES (12/11/2018)

21 Participants inclus au 12/11/2018

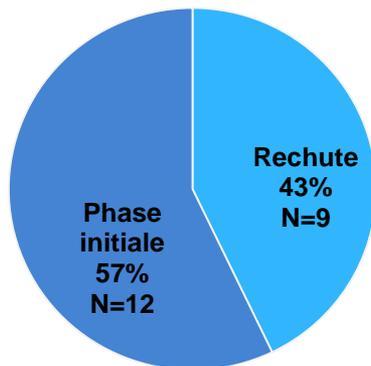
Genre	Homme	17(81%)
	Femme	4 (19%)
Age médian (range)		56(53-63)
Pays de naissance n=16	France	15 (93,8%)
	Autres pays d'Europe	1 (6,2%)
Groupe de transmission	Toxicomane	7(33,3%)
	Homo-bisexuel	6 (28,7%)
	Hétérosexuel	4(19,0%)
	Inconnu	4(19,0%)
Tabac	Non fumeur	2(9,5%)
	Ancien fumeur	10(47,6 %)
	Fumeur actuel	8(38,1%)
	Inconnu	1(4,8 %)
Consommation d'alcool	Jamais	6 (28,6%)
	Occasionnelle	9(42,9 %)
	Régulière (plus de 2 verres par jour)	1(4,8 %)
	Inconnu	5(23,8 %)
Consommation de drogue	Cannabis	4(19,0%)
	Poppers	1(4,8%)
Corticothérapie au cours des 6 derniers mois		6 (35,3%)
Antécédents personnels de Maladies auto-immunes		3(14,3%)
Psoriasis		1 (4,8%)
Purpura thrombopénique immunologique		2 (9,5%)

CANCER

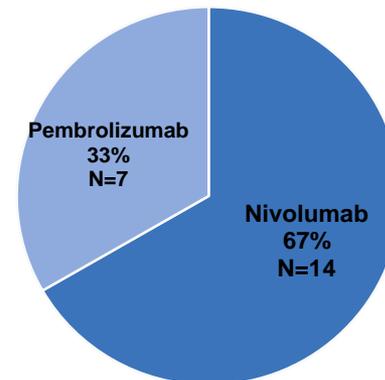
Type de cancer



Phase cancer



Ac anti-ICP reçu



INFECTION VIH

21 Participants inclus au 12/11/2018

Année de la 1ère sérologie VIH positive “médiane (range)”	1990 (1987-2001)
CV pré-thérapeutique (Log10) “médiane (range)”	4,8 (3,1-5,2)
Nadir CD4 “médiane (range)”	76 (20-185)
Stade CDC, n (%)	
A	8 (42,1%)
B	4 (21,1%)
C	7 (36,8%)
CV J0 > 50 copies/ml, n=9	2 (14,3%)
CD4 J0 “médiane (range)”	388 (168-633)
CD8 J0 “médiane (range)”	445 (240-862)
Ratio CD4/CD8 J0 “médiane (range)”	0,9 (0,4-1,0)

TRAITEMENTS ARV EN COURS

Traitements ARVs en cours

2 INTI + 1 INI : 7 (35%)

2 INTI + 1 INNTI : 5 (25%)

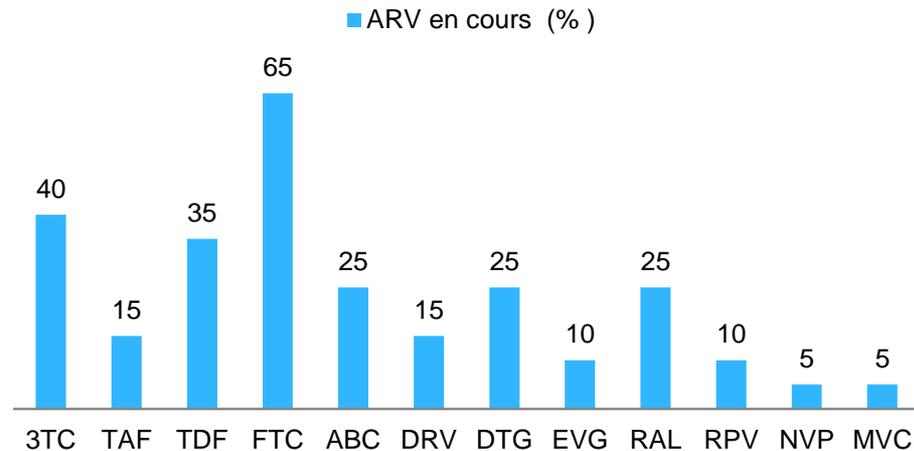
2 INTI + 1 IP : 2 (10%)

1 INTI + 1 INI : 3 (15%)

Autre : 3 (15%)

- 1INTI+1INNTI+1INI
- 2INTI+1IP+1INI
- 2INTI+1ICCR5

ARV en cours



CO-INFECTION DES AUTRES VIRUS / AGENTS INFECTIEUX

21 Participants inclus au 12/11/2018

VHB	1 (4,8%)
VHC	6 (28,6%)
EBV	8 (38,1%)
CMV	10 (47,6%)
Toxoplasmose	9 (42,9%)
Tuberculose	1 (4,8%)
Syphilis	1 (4,8%)

TOLÉRANCE CLINIQUE

8 EIs chez 3 participants

Code Patient	Type de cancer	Sous étude	Ac anti-ICP	Pathologie	Imputabilité	Evolution
Id001	Cutané-mélanome	Oui	Nivolumab	Asthénie	probable	En cours
				Hypersomnie	probable	En cours
				Défaut de concentration	probable	En cours
Id002	Bronchopulmonaire	Non	Pembrolizumab	Thrombopénie	possible	En cours
Id003	Vessie	Oui	Pembrolizumab	Anémie	possible	Voir EIG
				Douleurs rénales	possible	
				Douleurs osseuses	sans relation	
				Hématurie	impossible à déterminer	

TOLÉRANCE CLINIQUE

15 EIGs chez 8 participants

Code Patient	Type de cancer	Ac anti-ICP	Sous étude	Gravité	Diagnostic	Imputabilité	Evolution
Id003	Vessie	Pembrolizumab	Oui	Hospitalisation ou prolongation	Douleurs rénales importantes	Possible lié	aggravation
			Oui	Décès	Cancer urothélial	Non lié	fatal
Id004	Bronchopulmonaire	Nivolumab	Non	Décès	Cachexie et insuffisance respiratoire	Indéterminé	fatal
Id005	Bronchopulmonaire	Nivolumab	Non	Décès	Hémoptysies	Indéterminé	fatal
Id006	Bronchopulmonaire	Nivolumab	Non	Décès	Pneumopathie basale droite sévère	Possible lié	fatal
Id007	Cutané-mélanome	Nivolumab	Non	Hospitalisation ou prolongation	Troubles de l'équilibre probablement secondaire à une méningite	Possible lié	résolution sans séquelles
Id008	Bronchopulmonaire	Nivolumab	Oui	Hospitalisation ou prolongation	Epilepsie	Non lié	résolution sans séquelles
				Hospitalisation ou prolongation	Epilepsie	Non lié	résolution sans séquelles
Id009	Vessie	Pembrolizumab	Non	Hospitalisation ou prolongation	Tachycardie supra-ventriculaire	Non lié	résolution avec séquelles
					Polypes	Non lié	non résolu
					Carcinome urothélial papillaire	Non lié	amélioration
					Streptocoque b/ Hématurie macroscopique	Non lié	amélioration
					Myocardite	Possible lié	amélioration
Lésion invasive	Possible lié	non résolu					
Id010	Bronchopulmonaire	Pembrolizumab	Oui	Hospitalisation ou prolongation	Bronchite	Indéterminé	amélioration

CONCLUSION

- **Très peu d'Événement indésirable d'origine immunologique attribuable aux Ac Anti-ICP**
- **Possibilité de traiter les PVVIH ayant un cancer comme les non VIH atteint de cancer**

REMERCIEMENTS

- Les participants
- Les centres de la cohorte et de la sous-étude
- Le comité scientifique
- Le réseau CancerVIH
- L'ANRS
- INSERM IPLESP



Merci pour votre attention!