

Newsletter n°5

Réseau national INCa « CANCERS RARES »
CANCERVIH

Octobre 2017

Ouverture de la cohorte ANRS CO24 ONCOVIHAC page 2
Actualités page 6

➤ [retrouvez les informations du réseau CANCERVIH sur www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)

Ouverture de la cohorte ANRS CO24 ONCOVIHAC

ONCOVIHAC est une cohorte observationnelle multicentrique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ayant un cancer traité par des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires. La mise en place de cette cohorte résulte d'une collaboration entre le réseau CANCERVIH et l'ANRS. Elle est coordonnée par le Pr. Jean-Philippe SPANO (Hôpital Pitié-Salpêtrière) et par le Pr. Olivier LAMBOTTE (Hôpital Bicêtre).

Les anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires :

Quatre types d'anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont disponibles :

- L'ipilimumab (Yervoy[®]), inhibiteur du récepteur CTLA4
- Le nivolumab (Opdivo[®]) et le pembrolizumab (Keytruda[®]), inhibiteurs de PD-1
- L'atézolizumab (Tecentriq[®]), inhibiteur de PDL-1

| | ipilimumab | nivolumab | pembrolizumab | atézolizumab |
|------------------------|---|---|---|----------------------------------|
| AMM disponibles | mélanome avancé non résecable ou métastatique | mélanome avancé non résecable ou métastatique | mélanome avancé non résecable ou métastatique exprimant PD-L1 | |
| | | CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne | CBNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 en 2 ^{ème} ligne | |
| | | carcinome rénal avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne | | |
| AMM prochaines | | cancer de la tête et du cou | cancer du canal anal | cancer de la vessie métastatique |
| | | lymphome de Hodgkin | cancer de la tête et du cou | |

Ces anticorps sont très efficaces pour rétablir une immunité anti-tumorale puissante mais sont susceptibles de conduire à l'apparition d'effets indésirables d'origine immunologique car les récepteurs inhibiteurs comme PD-1 sont impliqués dans le contrôle de l'auto-immunité¹. Ainsi, le profil de toxicité de ces anticorps diffère d'une chimiothérapie standard.

Le risque d'induction d'auto-immunité existe pour les PVVIH chez qui des maladies auto-immunes ont été décrites à la fois chez des patients non traités avec une charge virale détectable et chez des patients sous traitement antirétroviral avec des lymphocytes CD4 élevés². En parallèle, il existe un risque potentiel, inconnu à ce jour, de « syndrome de reconstitution immunitaire » (IRIS)³. Ce risque concerne le virus VIH mais aussi le virus VHB voire une tuberculose latente. En effet les risques spécifiques au participant VIH+ sont :

1°/ un rebond de la charge virale VIH (décrit dans une étude chez le macaque⁴);

2°/ un risque hépatique lié à la restauration de l'immunité anti-VHB en cas de co-infection ;

3°/ une augmentation des CD8 qui peut à l'extrême se compliquer d'une infiltration tissulaire par les CD8 (DILS, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome ou lymphocytose infiltrative diffuse) affectant le poumon (LIP, lymphocytic interstitial pneumonitis ou pneumopathie interstitielle lymphocytaire), le rein, l'œil, les parotides et éventuellement le cerveau (encéphalite).

4°/ Un risque d'IRIS avec exacerbation des réponses TH1 spécifiques d'antigènes infectieux comme observé au décours de la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral avec la tuberculose⁵.

L'utilisation des anticorps anti-immune checkpoints chez les PVVIH peut conduire à d'autres complications relevées chez les personnes non VIH telles que : des endocrinopathies, des atteintes digestives, des atteintes cutanées, des pneumopathies interstitielles, et des manifestations systémiques plus rares¹. Les formes les plus sévères de ces complications (grades 3-4) avec les anti-PD-1 et PDL-1 ont été décrites chez 10% des participants.

A l'inverse de ces effets secondaires potentiels, il existe des arguments précliniques pour un effet bénéfique potentiel de l'immunothérapie sur l'infection VIH elle-même. Les lymphocytes CD4 et CD8 activés expriment des niveaux élevés de la molécule PD-1 au cours de l'infection à VIH⁶. La molécule PD-1 est surexprimée sur les lymphocytes T CD8 spécifiques du VIH, et son expression est corrélée avec une diminution de la fonction cytotoxique des lymphocytes T CD8. Le blocage de l'axe PD-1 / PD-L1 (anticorps anti-PD-L1 et anti-PD-L2) augmente la fonction des CD4 et des CD8 spécifiques du VIH^{7,8}. Ces résultats ont été confirmés in vivo chez des macaques et dans des modèles de souris humanisées^{4,9}. Un effet potentiel des anti-PD-1 sur les réservoirs du VIH est plausible : d'une part, les anti-PD-1 vont réactiver les LT CD4 réservoirs qui surexpriment PD-1¹⁰ ce qui va conduire à la transcription du VIH et d'autre part, ils vont rétablir une fonctionnalité des LT CD8 spécifiques du VIH qui pourront éliminer les LT CD4 réservoirs activés.

Ainsi, dans l'étude menée par Velu et co-auteurs en 2009 dans le modèle macaque⁴, 14 macaques indiens, infectés par le virus SIV, en phase chronique de l'infection, avaient été inclus : 9 ont reçu 4 injections d'anti-PD-1 à J0, J3, J7, J10 et 5 ont reçu 4 injections d'immunoglobulines polyvalentes (IgIV). La charge virale a augmenté transitoirement dans le groupe ayant reçu l'anti-PD-1 pour diminuer de manière significative dans un 2^e temps, alors que les animaux n'avaient pas reçu d'ARV. Dans cette étude, le traitement

par anti-PD-1 a conduit à la survie des animaux alors que les 5 animaux ayant reçu des IgIV sont décédés. Les réponses immunitaires TCD4, CD8 et B anti-SIV ont été amplifiées et l'inflammation systémique a été réduite chez les animaux traités par anti-PD-1. Il n'y a pas eu d'effets secondaires ou d'induction d'auto-anticorps.

Chez un patient VIH+ traité par ipilimumab¹¹, une mobilisation des réservoirs du VIH a été démontrée avec une charge virale qui est devenue transitoirement détectable. Il n'y a pas eu de complication auto-immune.

Une autre étude de phase 1 d'escalade de doses d'anti-PDL-1 en dehors de tout cancer a impliqué six participants cancer¹². Celle-ci a été arrêtée en raison d'une toxicité rétinienne mise en évidence chez le macaque en parallèle.

Un participant sur 6 a développé une complication auto-immune (hypophysite). Enfin, une douzaine de participants VIH+ ont été traités par nivolumab en France, identifiés dans la RCP nationale OncoVIH¹³. Il n'y a pas eu de signal de toxicité importante signalée.

L'observatoire permettra de suivre les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et atteintes de pathologies malignes traitées par des anticorps anti PD-1/PDL-1 ou anti-CTLA4, permettant de mieux évaluer ce type de traitement chez les PVVIH, notamment sur le plan de la tolérance clinique et immunovirologique mais aussi en termes d'efficacité. Une étude approfondie de l'impact des anticorps anti-immune checkpoints sur les paramètres virologiques et immunologiques de l'infection par le VIH sera réalisée dans le cadre d'une sous-étude physiopathologique.

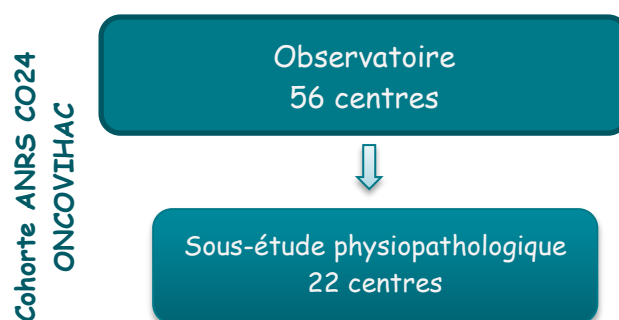
Déroulement de l'étude

L'observatoire ANRS CO24 ONCOVIHAC propose un recueil de données pour toutes les PVVIH traitées depuis moins d'un mois ou devant être traitées par des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires de type anti PD-1, anti PDL-1 ou anti-CTLA4. Les effets secondaires et les effets bénéfiques immunologiques pouvant être tardifs, il est proposé une surveillance pendant 2 ans après l'instauration du traitement.

En outre, une sous-étude physiopathologique (« sous-étude ONCOVIRIM ») sera réalisée pour évaluer de façon plus approfondie les conséquences physiopathologiques de l'immunothérapie sur l'infection à VIH et sur d'autres virus (VHB, VHC, EBV, CMV, HHV-8) dans quelques centres du réseau ANRS. Au vu des données ex-vivo chez l'homme et celles obtenues chez le macaque, il est essentiel de pouvoir décrire les impacts des anticorps anti-immune checkpoints à la fois sur le VIH (évolution de la charge virale plasmatique résiduelle en ARN, de la charge ADN) et sur les réponses immunes T spécifique du VIH mais aussi sur d'autres virus co-infectants comme l'EBV, le CMV, le HHV-8, le VHB, le VHC, et l'immunité T dirigée contre ces virus, ainsi que sur l'inflammation et l'expression des Ac anti-ICP. La sous-étude physiopathologique concernera uniquement des participants recevant un traitement par Ac anti-ICP bénéficiant d'une AMM, ATU ou RTU.

Cet observatoire va être mené dans toute la France et au sein de plusieurs centres de cancérologie afin de pouvoir être le plus exhaustif possible. Le réseau national CANCERVIH sera ainsi au cœur des inclusions dans ce programme national.

Le choix de l'ICP est libre. L'observatoire n'interfère pas dans les modalités de prescription des ICP et des ARV.



OBSERVATOIRE

Objectif principal de l'observatoire

L'objectif de l'observatoire est d'évaluer la tolérance clinique et biologique de l'utilisation des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires chez les PVVIH ayant un cancer traité par des Ac anti-ICP.

Objectifs secondaires de l'observatoire

Les objectifs secondaires sont :

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

Population de l'observatoire

Critères d'inclusion de l'observatoire

- 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 de 30 jours ou devant être traitée par anti-PD-1 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 de l'observatoire

- Participant inclus dans les essais spécifiques CHIVA2 (cancer du poumon - IFCT) et HANOVRE (maladie de Hodgkin - LYSA)

Critère de jugement principal de l'observatoire

Le critère de jugement principal est l'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques survenus sous traitement par des Ac anti-ICP pendant la période de l'étude.

Critères de jugement secondaires de l'observatoire

Les critères de jugement secondaires sont :

- Charge virale ARN VIH plasmatique
- Taux de lymphocytes TCD4/mm³ ou TCD4%, TCD8/mm³ ou TCD8%, ratio CD4/CD8
- Taux de survie sans progression, survie à 1 an et à 2 ans
- Evolution des traitements ARV

SOUS-ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Objectifs de la sous-étude

La sous-étude est restreinte à un nombre limité de centres cliniques disposant d'un plateau technique adapté.

Les objectifs sont :

- Réponse objective 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
 - évaluation de la taille du réservoir VIH
 - évaluation de la réponse immune anti-VIH (polyfonction, expression des Ac anti-ICP)
 - évaluation des marqueurs d'inflammation systémiques et des marqueurs d'activation/différenciation des cellules T totales
- Evaluation immuno-virologique des autres virus : charges virales des virus EBV, CMV, HHV-8, VHB et VHC (si co-infectés) et immunité spécifique
- Monitoring des auto-anticorps et analyse des modifications des répertoires anticorps des cellules B
- Dosage des Ac anti-ICP
- 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.

Population de la sous-étude

Critères d'inclusion de la sous-étude

- 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 de la sous-étude

- 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

Critères de jugement de la sous-étude

Les critères sont :

- Taux de réponse objective au traitement Ac anti-ICP évaluée selon les critères RECIST (tumeurs solides) et CHESON (lymphomes)
- Marqueurs immuno-virologiques VIH :
 - Charges virales ARN VIH ultrasensible plasmatique et ADN VIH dans les PBMCs
 - Réponses spécifiques lymphocytaires T anti-VIH (polyfonction, expression des Ac anti-ICP)
 - Marqueurs d'inflammation systémiques et marqueurs d'activation/différenciation des cellules T totales
- Charges virales des virus EBV, CMV, HHV-8, VHC et VHB (si co-infectés) et immunité spécifique
- Incidence des complications auto-immunes et des modifications des répertoires anticorps des cellules B
- Séquençage 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.

En pratique :

Les centres participants à la sous-étude physiopathologique seront contactés individuellement pour la mise en place.

Les centres ne participant qu'à l'observatoire recevront un courrier très prochainement pour débiter les inclusions.

⇒ Début des mises en place à partir du 28 septembre 2017

CONTACTS UTILES :

Coordonnateur de l'étude

Jean-Philippe SPANO
Tél : +33 (0) 1 42 16 04 97
Fax : +33 (0) 1 42 16 04 69
Mail : jean-philippe.spano@aphp.fr

Co-coordonnateur de l'étude

Olivier LAMBOTTE
Tél : +33 (0) 1 45 21 27 83
Fax : +33 (0) 1 45 21 27 33
Mail : olivier.lambotte@aphp.fr

Chef de Projet ANRS

Fanny CARDON
Tél : +33 (0) 1 53 94 60 36
Fax : +33 (0) 1 53 94 60 03
Mail : fanny.cardon@anrs.fr

Chef de Projet CMG

Joséphine Anna TINE
Tél : +33 (0) 1 42 16 42 88
Fax : +33 (0) 1 42 16 42 61
Mail : josephine-anna.tine@iplesp.upmc.fr

Chef de Projet réseau CANCERVIH

Marianne VEYRI
Tél : +33 (0) 1 42 16 00 26
Fax : +33 (0) 1 42 16 04 69
Mail : marianne.veyri@aphp.fr

REFERENCES :

- ¹ Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. **Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper.** *Ann Oncol* 2016; 27(4):559-574.
- ² Iordache L, Launay O, Bouchaud O, Jeantils V, Goujard C, Boue F, et al. **Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review.** *Autoimmun Rev* 2014; 13(8):850-857.
- ³ Guihot A, Cadranet J, Lambotte O, Lavole A, Autran B, Spano JP. **[Biological follow-up of patients with HIV treated with anti-PD-1 or anti-PD-L1 for non-small cell bronchial carcinoma: A task group proposal].** *Rev Mal Respir* 2016; 33(6):419-421.
- ⁴ Velu V, Titanji K, Zhu BG, Husain S, Pladevega A, Lai LL, et al. **Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade.** *Nature* 2009; 458(7235):206-U205.
- ⁵ Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, et al. **Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients.** *Aids* 2006; 20(2):F1-F7.
- ⁶ Cockerham LR, Jain V, Sinclair E, Glidden DV, Hartogenesis W, Hatano H, et al. **Programmed death-1 expression on CD4(+) and CD8(+) T cells in treated and untreated HIV disease.** *AIDS* 2014; 28(12):1749-1758.
- ⁷ Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, et al. **PD-1 expression on HIV specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression.** *Nature* 2006; 443(7109):350-354.
- ⁸ Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, et al. **Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8(+) T cells leads to reversible immune dysfunction (vol 12, 1198, 2006).** *Nature Medicine* 2006; 12(11):1329-1329.
- ⁹ Palmer BE, Neff CP, LeCureux J, Ehler A, DSouza M, Remling-Mulder L, et al. **In Vivo Blockade of the PD-1 Receptor Suppresses HIV-1 Viral Loads and Improves CD4(+) T Cell Levels in Humanized Mice.** *J Immunol* 2013; 190(1):211-219.
- ¹⁰ Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al. **HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation.** *Nat Med* 2009; 15(8):893-900.
- ¹¹ Wightman F, Solomon A, Kumar SS, Urriola N, Gallagher K, Hiener B, et al. **Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma.** *AIDS* 2015; 29(4):504-506.
- ¹² Eron JJ, Gay C, Bosch R, Ritz J, Hataye JM, Hwang C, et al. **Safety, Immunologic and Virologic Activity of Anti-PD-L1 in HIV-1 Participants on ART.** In: *Conference on Retroviruses and opportunistic infections.* Boston, Massachusetts; 2015.
- ¹³ Lavolé A, Guihot A, Veyri M, Lambotte O, Autran B, Cloarec N, Le Garff G, Flament T, Cadranet J, Spano JP. **PD-1 blockade in-HIV infected patients with lung cancer 2017 (submitted).**

Calendrier de la RCP nationale OncoVIH :

- mardi 10 octobre 2017
- mardi 24 octobre 2017
- mardi 7 novembre 2017
- mardi 21 novembre 2017
- mardi 5 décembre 2017

Toutes les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire ont lieu à 17h45 en web-conférence via Lync (possibilité également en conférence téléphonique).

Essais cliniques :

Deux essais cliniques vont ouvrir fin 2017 pour les personnes vivant avec le VIH, notamment dans le cadre du CLIP² Galilée (Centre Labellisé INCa de Phases Précoces) de la Pitié-Salpêtrière :

- Essai **CHIVA2** ⇒ étude en collaboration avec l'IFCT évaluant l'utilisation du nivolumab chez les PVVIH atteintes d'un cancer broncho-pulmonaire après au moins une première ligne thérapeutique (Investigateur Principal : Dr Armelle LAVOLE, hôpital Tenon)
- Essai **HANOVRE** ⇒ étude en collaboration avec le Lysa évaluant l'utilisation du nivolumab chez les PVVIH atteintes d'un lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute (Investigateur Principal : Dr Sylvain CHOQUET, hôpital Pitié-Salpêtrière)

➤ [plus d'informations bientôt sur www.clip2galilee.com](http://www.clip2galilee.com)

Agenda :

- 25 & 27 octobre 2017** *Milan* 16th European AIDS Conference (EACS) (plus d'infos sur www.eacs-conference2017.com)
- 9 & 10 novembre 2017** *Marseille* Congrès Foie et VIH Virus des hépatites, VIH et rétrovirus (plus d'infos sur www.vihetfoie.com)
- 16 novembre 2017** *Paris* 1^{ère} Journée nationale des CLIP² de l'AP-HP (plus d'infos sur www.clip2galilee.com)
- 9 au 12 décembre 2017** *Atlanta* 59th American Society of Hematology (ASH) annual meeting (plus d'infos sur www.hematology.org/Annual-Meeting)

Coordination du réseau CancerVIH :

Pr. Jean-Philippe SPANO (Paris), Pr. François BOUE (Clamart), Dr Isabelle POIZOT-MARTIN (Marseille)

Comité éditorial :

Dr Isabelle POIZOT-MARTIN (Marseille), Pr. Jean-Philippe SPANO (Paris), Marianne VEYRI (Paris)

Contact : ✉

Marianne VEYRI – marianne.veyri@aphp.fr

Service d'Oncologie médicale – G.H. Pitié-Salpêtrière - Bâtiment Jacquart – 47/83 boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris