

L'immunothérapie des cancers chez les personnes vivant avec le VIH

Des essais spécifiques existent en France

*Cancer immunotherapy for persons living with HIV
Specific clinical trials exist in France*

Jean-Philippe Spano^{1,2}
Marianne Veyri^{1,2}
Baptiste Abbar^{2,3}
Armelle Lavolé⁴
Marine Baron^{2,3}
Amélie Guihot^{2,3}
Isabelle Poizot-Martin⁵
Christine Katlama^{1,2}

¹ Sorbonne Université, INSERM
Institut Pierre Louis d'épidémiologie
et de santé publique, Équipe Theravir
56, boulevard Vincent Auriol
75646 Paris, France
<jean-philippe.spano@aphp.fr>
<marianne.veyri@aphp.fr>
<christine.katlama@aphp.fr>

² AP-HP, Hôpitaux universitaires Pitié
Salpêtrière - Charles Foix
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris, France
<baptiste.abbar@gmail.com>
<marine.baron@aphp.fr>
<amelie.guihot@aphp.fr>

³ Sorbonne Université, INSERM
Centre d'immunologie et des maladies
infectieuses (CIMI-Paris)
91, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris, France

⁴ Sorbonne Université, GRC n°04,
Theranoscan
AP-HP, Hôpital Tenon, Service de
pneumologie, F-75970
4, rue de la Chine
75020 Paris, France
<armelle.lavole@aphp.fr>

⁵ Hôpital Sainte-Marguerite
Service d'immuno-hématologie clinique
270, boulevard de Sainte-Marguerite
13009 Marseille, France
<isabelle.poizot@ap-hm.fr>

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun.

RÉSUMÉ

Bien que les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) aient été exclues de la plupart des essais cliniques d'immunothérapie, l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire est tout à fait possible dans cette population. Des essais spécifiques sont en cours et pourront confirmer que le profil de tolérance et l'efficacité de ces traitements sont similaires à ceux de la population générale.

● **Mots clés** : inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ; VIH ; cancer ; essai clinique.

ABSTRACT

Although persons living with HIV have been excluded from most immunotherapy clinical trials, it is possible to use checkpoint inhibitors (CPIs) in this population. Specific trials are ongoing and may confirm that the safety profile and efficacy of these treatments are similar to those in the general population.

● **Key words**: immune checkpoint inhibitors; HIV; cancer; clinical trial.

L'immunothérapie pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)

L'arrivée de thérapies innovantes comme l'immunothérapie basée sur l'inhibition des points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) a révolutionné le pronostic de nombreux cancers de stade avancé. Néanmoins, les patients immunodéprimés, comme les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), ont la plupart du temps été exclus des essais thérapeutiques évaluant leur profil de tolérance et leur efficacité. Pour la population générale, de nombreuses molécules ont d'ores et déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont disponibles et autorisées au niveau international dans un grand nombre de cancers ([tableau 1](#)).

Ces molécules sont-elles utilisables chez les PVVIH ? Peuvent-elles faire

l'objet de demande en compassionnel ? Quelles sont les précautions à prendre ?

Tolérance de l'immunothérapie chez les PVVIH

Depuis 2015, le réseau national Cancer VIH¹, soutenu par l'Institut national du cancer (INCa), propose, dans le cadre de sa réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale, d'utiliser les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 chez les PVVIH sous haute surveillance immuno-virologique, afin que ces patients aient aussi accès à l'innovation thérapeutique. Le réseau national Cancer VIH a été structuré en 2014 pour optimiser la prise en charge des PVVIH atteints de cancer. Il organise une RCP deux fois par mois en

¹ www.cancervih.org

Pour citer cet article : Spano JP, Veyri M, Abbar B, Lavolé A, Baron M, Guihot A, Poizot-Martin I, Katlama C. L'immunothérapie des cancers chez les personnes vivant avec le VIH. Des essais spécifiques existent en France. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 149-151. doi : 10.1684/ito.2019.0153

Liens d'intérêts : JPS : coordonnateur de la cohorte ANRS CO24 OncoVIHAC, PI de l'essai IFCT-CHIVA2 et de l'essai Incyte POD1UM-202. Interventions ponctuelles pour Roche, BMS, MSD, Pfizer, Lilly, PFO, Leo Pharma, Myriads, Biogaran, Janssen et Gilead. AG : co-investigateur sous étude de la cohorte ANRS CO24 OncoVIHAC, investigateur principal immunologie de l'essai IFCT-CHIVA2. IMP : co-investigateur de la cohorte ANRS CO24 OncoVIHAC. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

web-conférence qui réunit l'ensemble des professionnels impliqués : oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, hématologues, internistes, infectiologues, virologues, immunologistes, pharmacologues, etc.

Devant le nombre croissant d'avis sur l'utilisation de l'immunothérapie chez les PVVIH, le réseau a d'abord publié un monitoring immuno-virologique pour les PVVIH atteintes de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) [1], puis a participé à la rédaction du monitoring immuno-virologique publié dans le rapport Morlat [2] sur l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez les PVVIH. Ce suivi spécifique a permis de montrer que l'utilisation des anti-PD-1 et anti-PD-L1 était possible chez les PVVIH et n'entraînait pas de toxicité plus importante que dans la population générale. Il a également montré que les données virologiques liées au VIH restaient

Tirés à part : M. Veyri

Tableau 1. Liste des indications pour lesquelles il existe des anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4 autorisés au niveau international.
Table 1. List of indications for which anti-PD(L)1 and anti-CTLA4 are authorised on the international level.

Approbation des anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4	FDA	EMA	AMM
Mélanome	Pembrolizumab* Nivolumab* Ipilimumab***	Pembrolizumab* Nivolumab* Ipilimumab***	Pembrolizumab* Nivolumab* Ipilimumab***
Cancer du rein	Nivolumab* Ipilimumab***	Nivolumab* Ipilimumab***	Nivolumab*
CBNPC	Nivolumab* Pembrolizumab* Durvalumab** Atézolizumab**	Nivolumab* Pembrolizumab* Durvalumab** Atézolizumab**	Nivolumab* Pembrolizumab* Durvalumab** Atézolizumab**
Cancers des VADS	Nivolumab* Pembrolizumab*	Nivolumab* Pembrolizumab*	Nivolumab*
Lymphome de Hodgkin	Nivolumab* Pembrolizumab*	Nivolumab* Pembrolizumab*	Nivolumab* Pembrolizumab*
Cancers de la vessie	Nivolumab* Pembrolizumab* Avélumab* Durvalumab** Atézolizumab**	Nivolumab* Pembrolizumab* Atézolizumab**	Nivolumab* Pembrolizumab* Atézolizumab**
Carcinome de Merkel	Pembrolizumab* Avélumab*	Avélumab*	Avélumab*
CBPC	Nivolumab* Atézolizumab**		
Cancers MSI	Nivolumab* Pembrolizumab* Ipilimumab***		
Cancer du sein triple négatif	Atézolizumab**		
Carcinome hépatocellulaire	Nivolumab* Pembrolizumab*		
Cancer de l'estomac	Pembrolizumab*		
Lymphome non-Hodgkinien B	Pembrolizumab*		
Cancer du col de l'utérus	Pembrolizumab*		
Cancer épidermoïde cutané	Cemiplimab*		

*anti-PD-1 ; **anti-PD-L1 ; ***anti-CTLA-4

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; EMA : European Medicines Agency ; FDA : Food and Drug Administration ; MSI : microsatellite instability ; VADS : voies aérodigestives supérieures.

Tableau 2. Liste des essais cliniques en cours avec de l'immunothérapie accessibles aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH).
Table 2. List of clinical trials underway with immunotherapy accessible to persons living with HIV.

Nom de l'essai	Phase	Investigateurs coordonnateurs	Type de cancers concernés	Type d'anti-ICP	Spécificités pour les PVVIH
ANRS CO24 OncoVIHAC (NCT03354936)	Obs.	Jean-Philippe Spano Olivier Lambotte	Tous	Tous les anti-ICP	- VIH1 - PVVIH traitée depuis moins de 30 jours ou devant être traitée par ICP pour la cohorte - PVVIH sous traitement ARV et devant être traitée par ICP pour la sous-étude physiopathologique
IFCT CHIVA-2 (NCT03304093)	2	Armelle Lavolé Jacques Cadranel	CBNPC	Nivolumab (anti-PD-1)	- VIH1 ou VIH2 - CV VIH < 200 cp/ml - Sous traitement ARV - OMS 0, 1 ou 2
Incyte POD1UM-202 (NCT03597295)	2	Rosine Guimbaud	Canal anal	INCMGA00012 (anti-PD-1)	- CD4 \geq 300/mm ³ - CV VIH indétectable - Sous traitement ARV

ARV : antirétroviral ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CV : charge virale ; ICP : inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

relativement stables (nombre de lymphocytes CD4 et charge virale VIH) [3]. Mieux, un patient a vu son réservoir de VIH baisser drastiquement les six premiers mois de son traitement sous nivolumab [4]. Il s'agit pour le moment du seul cas rapporté mais les recherches sont en cours afin d'en comprendre les mécanismes.

Les données de tolérance restent parcellaires et, devant ce constat, le réseau national Cancer VIH a mis en place avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) une cohorte nationale nommée CO24 OncoVIHAC (NCT03354936) pour toutes les PVVIH atteintes de cancer traitées par immunothérapie. Dans quelques centres français, est également ouverte une sous-étude physiopathologique (sous-étude OncoVIRIM) avec des prélèvements spécifiques.

Grâce à cette cohorte et à ce suivi rapproché, certaines PVVIH ont pu bénéficier d'un traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en situation compassionnelle, notamment dans la maladie de Kaposi ou dans le cancer du canal anal.

Efficacité de l'immunothérapie chez les PVVIH

Afin d'évaluer également l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie chez les PVVIH, l'essai spécifique CHIVA-2 (NCT03304093) avec le nivolumab a été mis en place par l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) pour les PVVIH atteintes de CBNPC en deuxième ligne de traitement après échec d'un sel de platine. La sous-étude physiopathologique OncoVIRIM permet également de suivre l'efficacité antitumorale des traitements.

Au-delà des essais cliniques spécifiquement dédiés aux PVVIH, le réseau national Cancer VIH s'engage depuis plusieurs années auprès des promoteurs industriels et institutionnels afin que les essais cliniques testant les nouveaux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire incluent également des PVVIH. Ainsi, une collaboration avec Incyte va permettre, dans l'essai POD1UM-202 (NCT03597295), l'accès des PVVIH atteintes de cancer du canal anal à un nouvel anti-PD-1 (INCMGA00012).

Au total, en France, aujourd'hui, toute PVVIH traitée par immunothérapie pourrait potentiellement être incluse dans un essai clinique spécifique (tableau 2).

Les premiers résultats de l'efficacité de l'immunothérapie chez les PVVIH, notamment pour les patients traités dans le cadre du soin courant, montrent une efficacité similaire à celle de la population générale. Les résultats des essais cliniques spécifiques sur ce point sont donc attendus avec impatience.

RÉFÉRENCES

1. Guihot A, Cadranel 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 : 419-21.
2. Morlat P. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts.* Rapport 2017. La Documentation Française, 2017.
3. Lavolé A, Guihot A, Veyri M, et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? *Ann Oncol* 2018 ; 2 : 1065-6.
4. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 517-8.