

CANCER et VIH

Pr. Jean-Philippe SPANO

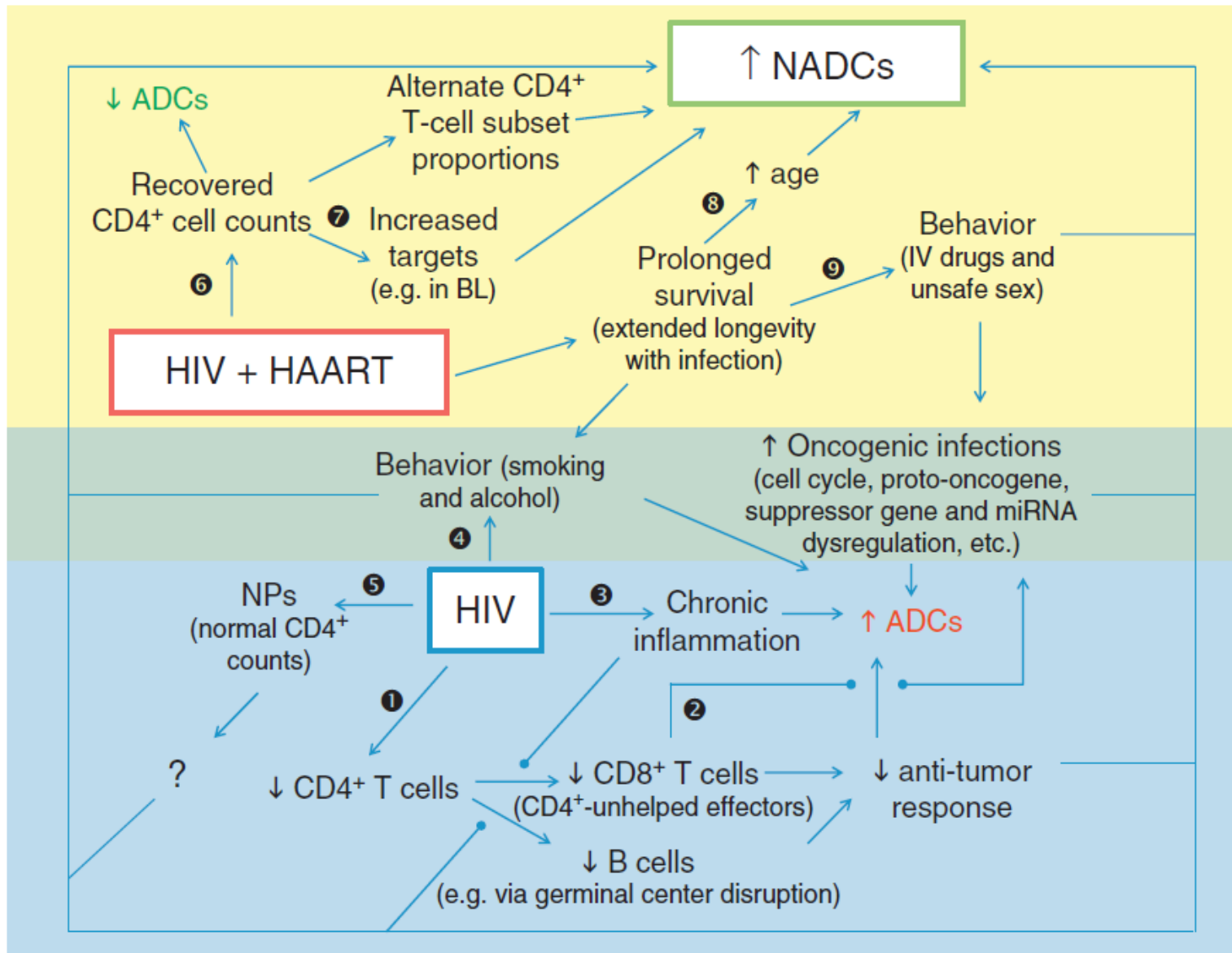
Marianne Veyri

AFRAMED 2019

Disclosure form

Consultant or advisory role (fees) or meeting invitation from Roche, BMS, MSD, Pfizer, Lilly, PFO, Leo Pharma, Myriads, Biogaran, Janssen and Gilead

A growing problem.....



Cancer and HIV

- **AIDS-Classifying Cancers**

- Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)
- Kaposi Sarcoma (SK)
- Cervical cancer (since 1993)
 - Associated with immunosuppression
 - Viro-inducts (EBV, HHV8, HPV)

- **Non-AIDS classifying cancers**

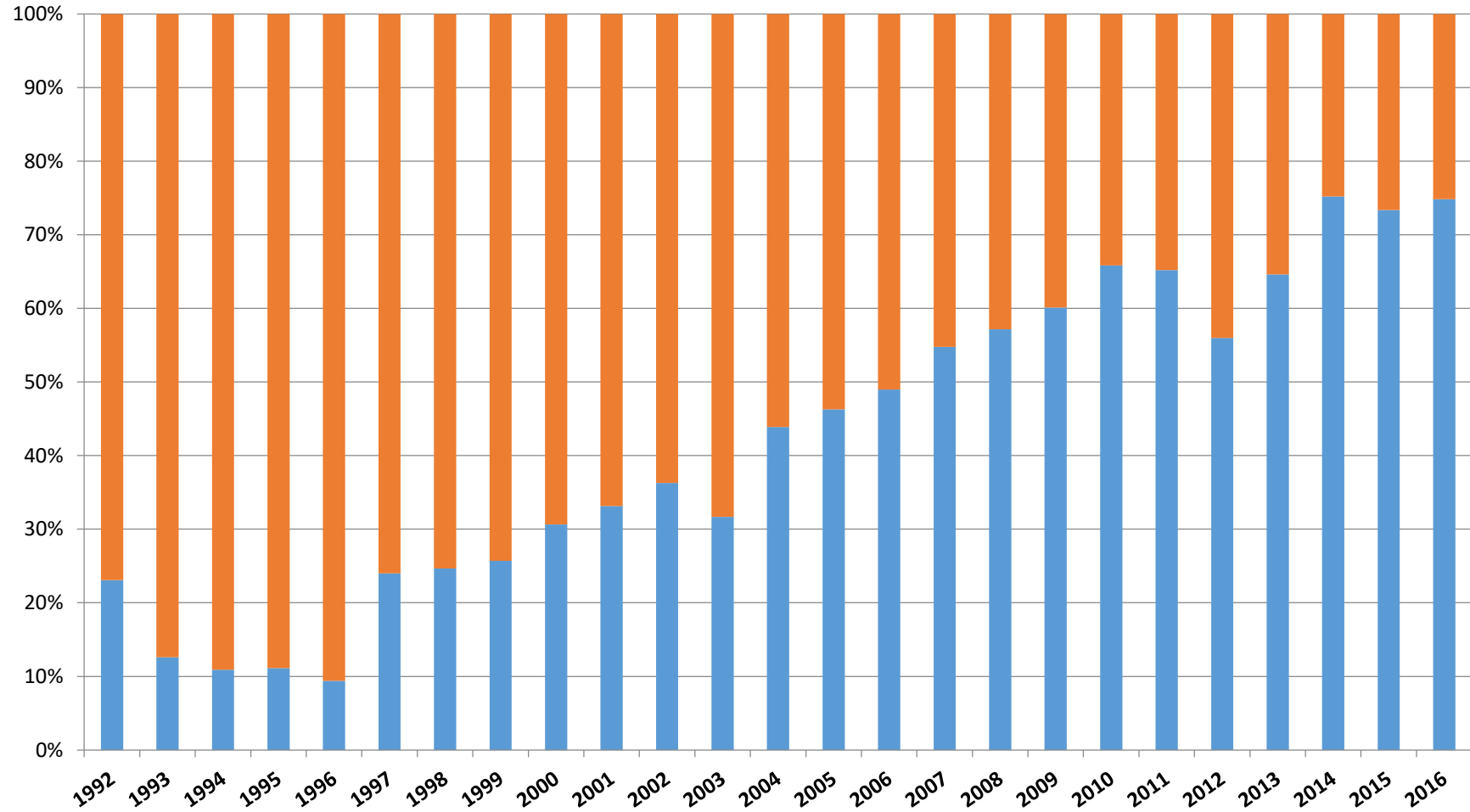
- Most frequent: lung, Hodgkin lymphoma (EBV), anus (HPV), liver (HCV, HBV)

Relative risk (RR) in HIV+ vs HIV-

	2005-2009 FHDH/France <i>Hleyhel 2015</i>	2006-2010 US <i>Robbins 2014</i>	2009-2012 US <i>Park 2016</i>
Lung	3 (3-3)	2 (2-2)	2 (2-2)
Hodgkin disease	27 (23-30)	10 (9-12)	9 (3-28)
Liver	11 (10-12)	3 (3-4)	2 (2-3)
Anal canal	79 (70-90)	32 (28-36)	77 (28-218)

Courtesy of D. Costagliola

Cancers in France



Source FHDH-ANRS CO4

■ Cancers classant SIDA (SK et LMNH+col non corr) ■ Cancers non classant



CARE

When?

⇒ Tuesday 17h45
every 2 weeks

Where ?

⇒ Pitié-Salpêtrière
⇒ Web-conferencing (by Lync)
⇒ Conf-call

National ONCOVIH multidisciplinary board (RCP)

National coord. : Pr. Jean-Philippe Spano
HIV coord. : Dr Isabelle Poizot-Martin
Hematology coord. : Dr Sylvain Choquet

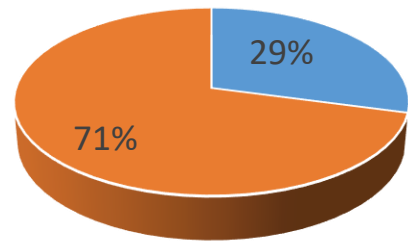
How ?

⇒ Paper RCP sheet to be sent
back to
marianne.veyri@aphp.fr

RCP nationale ONCOVIH www.cancervih.org

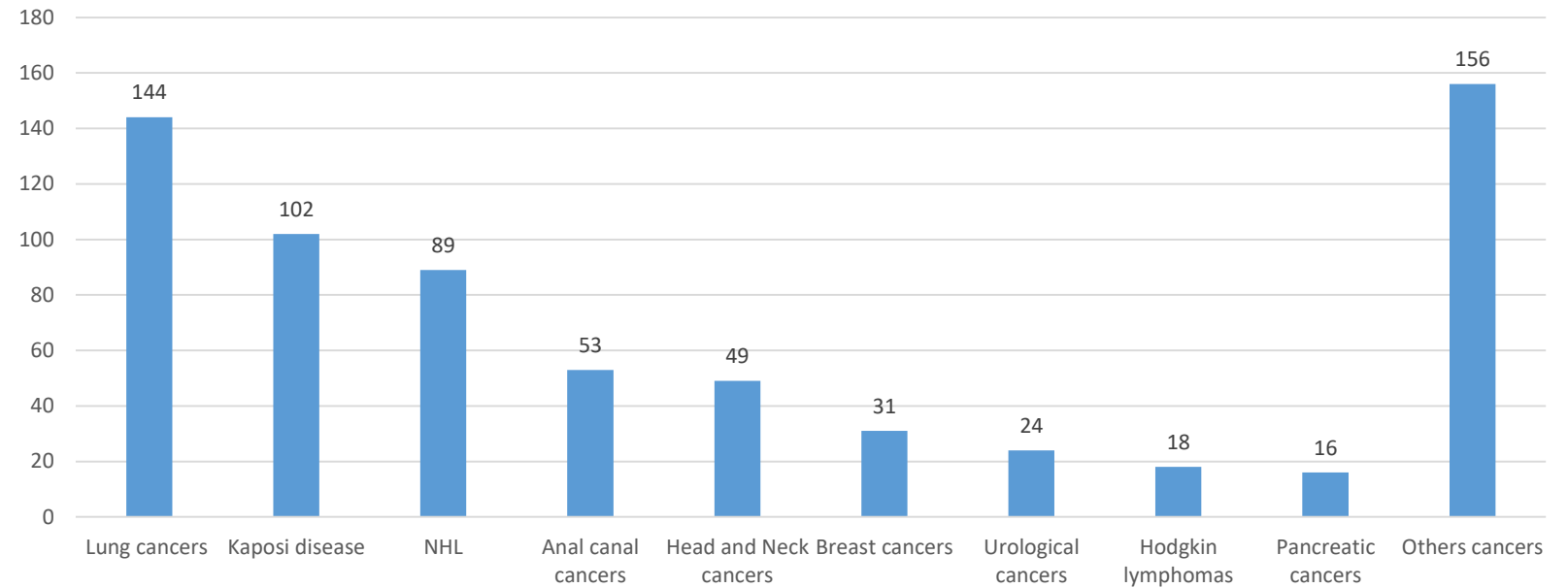


Patient		Numéro de la fiche	
Sexe	Choisir ☐ France ☐ Autre	FR:	
Pays de résidence		Taille (m)	
Département de domicile		Poids (kg)	
Mois et année de naissance	mois-xxxx	IMC (calcul automatique)	#DIV/0!
Pays de naissance			
Centre de prise en charge VIH		Centre de prise en charge Cancer	
Etablissement		Etablissement	
Service		Service	
Médecin(s) référent(s) VIH		Médecin(s) référent(s) cancer	
Téléphone		Téléphone	
Mail		Mail	
Médecin traitant		Adresse médecin traitant	
Motif de la RCP		Capacité de vie (OMS)	
☐ Avis thérapeutique VIH		☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	
☐ Avis thérapeutique oncologie			
☐ RCP de recours			
Addictions		Comorbidités / Co-infections	
Tabac	☐ Fumeur actif ou sevré < 1 an	Clcr (mL/min MDRD)	
	☐ Non fumeur	Co-infection VHB	☐ AgHBs+ ☐ AchBc isolé
Toxicomanie	☐ Active	Co-infection VHC	Choisir
	précisez	Sérologie CMV	Choisir
Alcool	Choisir	Sérologie toxoplasmose	Choisir
Cancers			
ATCD personnels de cancer ☐ Oui ☐ Non		Si oui, précisez	
Date du diagnostic cancer xx-mois-xx		Siège de la tumeur primaire CIM10	
Contexte de découverte		Autres localisations	
☐ Dépistage			
☐ Manifestation clinique			
☐ Ne sait pas			
☐ Autres			
précisez			
Type de cancer		Classification	
Choisir		T... N... M... ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	
Si autre, précisez			
Phase de la maladie		Statut thérapeutique	
☐ Phase initiale		Choisir	
☐ Rechute			
Histologie (anapath. / biologie moléculaire / PDL1)		Date du début du traitement onco	
		xx-mois-xx	
		Chirurgie ☐ Oui ☐ Non	
		Date de la chirurgie	
		xx-mois-xx	
Type de chirurgie			
Fournir la liste des traitements antérieurs pour le cancer			



- AIDS-classifying cancers
- non-AIDS-classifying cancers

Cancer distribution

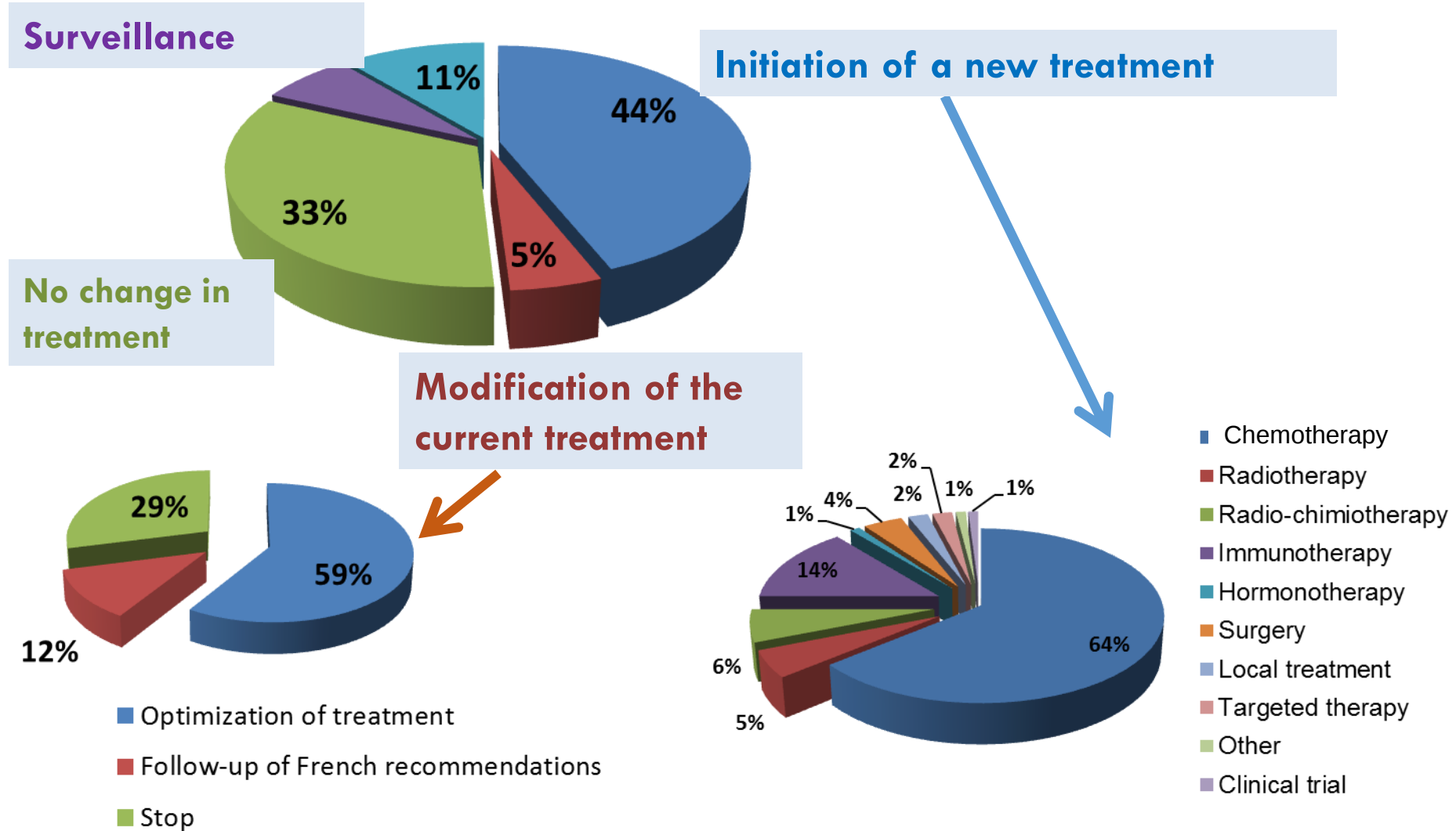


Immunovirological characteristics of patients at the time of the multidisciplinary discussion

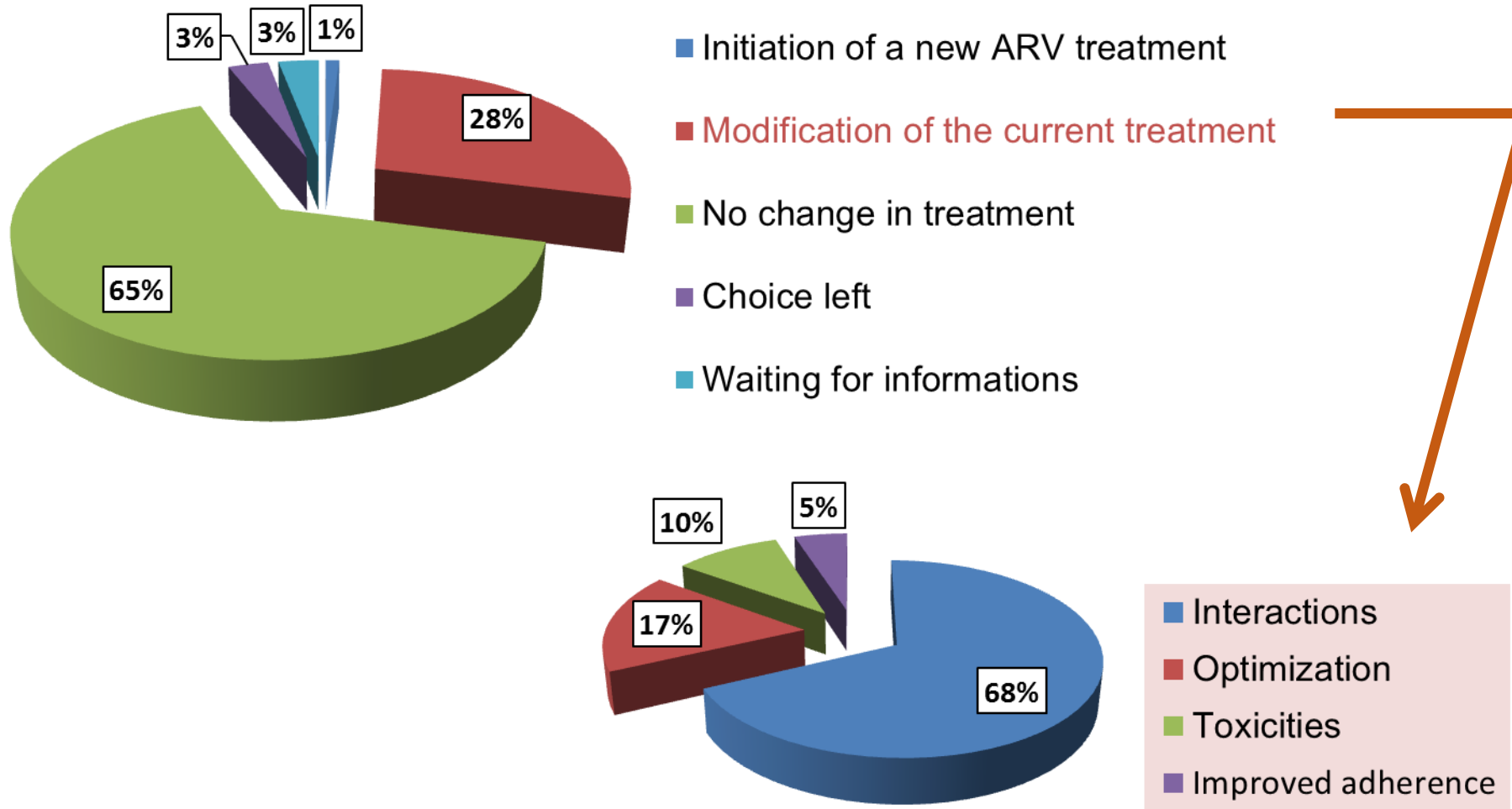
- Median nadir of CD4: 119,5/mm³ (min: 0 ; max: 1350)
- Median of CD4: 395/mm³ (min: 0; max: 1830)
- 67% of patients with undetectable HIV viral load
- 97,7% of patients under HAART

Median age of 59 y (min: 19 y; max: 85 y)

Oncology Rx Outcomes from RCP



ART Outcomes from RCP (Prevent drug-drug interactions)



Drug-Drug Interactions

Drug	Metabolism	Actual/theoretical interaction	Comments
Taxanes			
Paclitaxel ^[31-34]	CYP2C8 > CYP3A4	Possibility of ↑ concentrations of taxane when concomitant CYP3A4 inhibitor administered. Conversely, possibility of ↓ concentrations with CYP3A4 inducers. Effect may be more pronounced with docetaxel as CYP3A4 is the main enzyme involved in metabolism	↑ taxane concentrations may ↑ risk and severity of myelosuppression, constitutional symptoms and peripheral neuropathy
Docetaxel ^[42-44]	CYP3A4		
Vinca alkaloids			
Vincristine, vinblastine and vinorelbine ^[46-51]	CYP3A4	Possibility of ↑ concentrations with CYP3A4 inhibitors and ↓ concentrations with CYP3A4 inducers	↑ vinca concentrations may ↑ risk and severity of autonomic and peripheral neuropathy, and myelosuppression

Recommendations

- Establishment of European recommendations on the management of non-AIDS-related cancers:

Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavalé A, Choquet S, Heudel PE, Leblond V, Gabarre J, Valantin MA, Solas C, Guihot A, Carcelain G, Autran B, Katlama C, Quéro L. *Non AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH working group*. 2015. *Annals of Oncology* 27: 397-409

- Proposal for immuno-virological monitoring for HIV+ patients with lung cancer treated with immunotherapy:

Guihot A, Cadranel J, Lambotte O, Lavalé 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*. 2016. *Rev Mal Respir*. 33(6):419-21

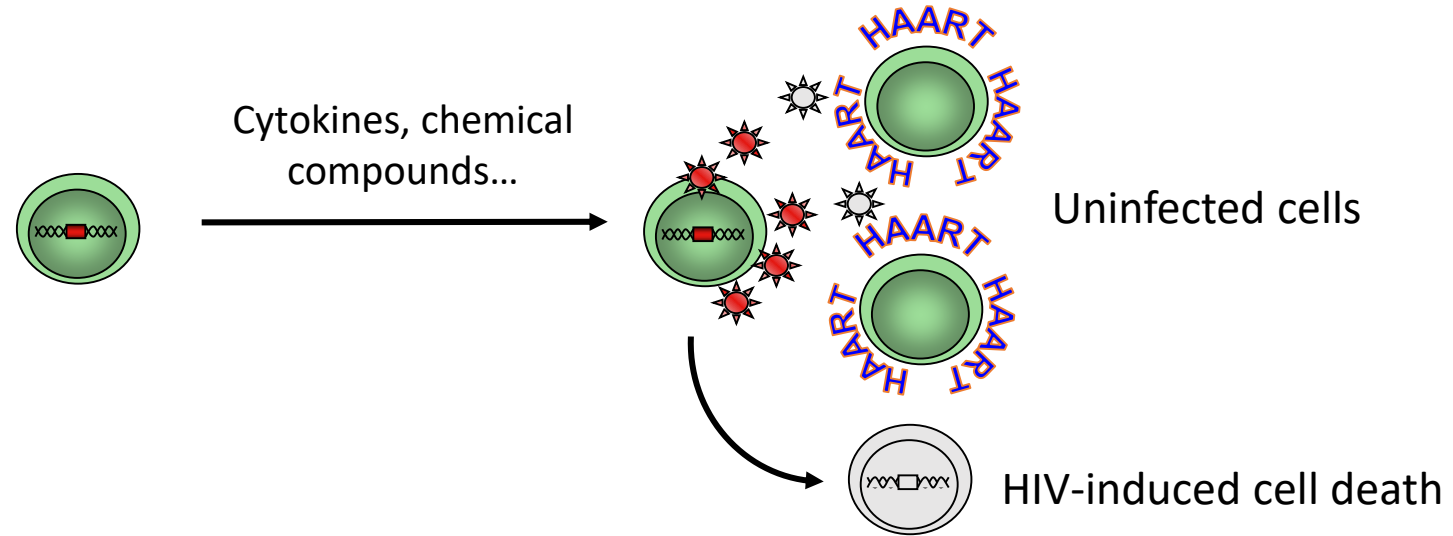
- Participation in the drafting of the Morlat report (medical recommendations for the care of people living with HIV) published in 2013 and updated in 2017, including the chapter on cancers.

RESEARCH

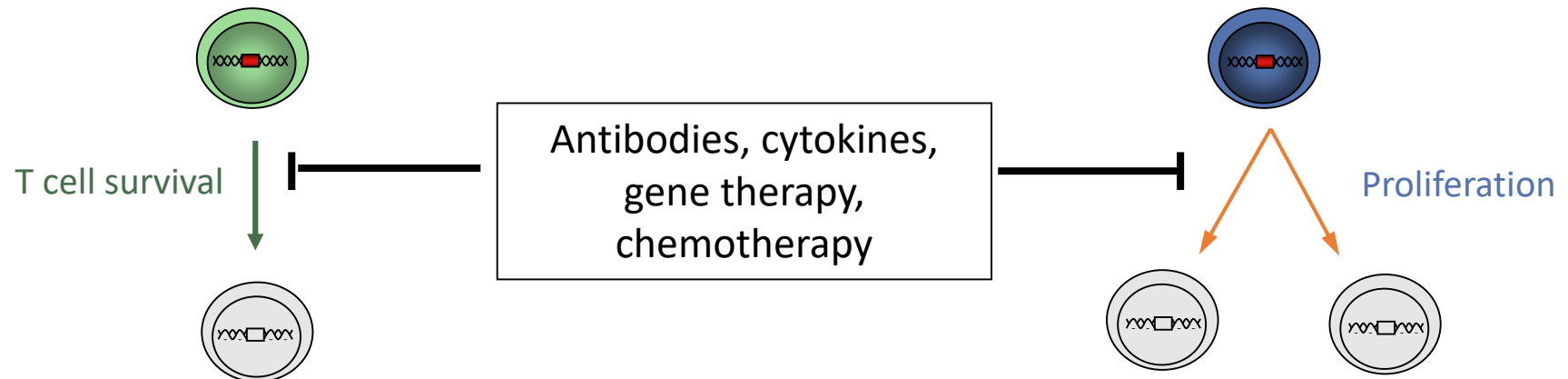
HIV cure: HIV reservoir reduction strategies

SHOCK and KILL strategy

- Reactivation of HIV replication from its latent reservoir

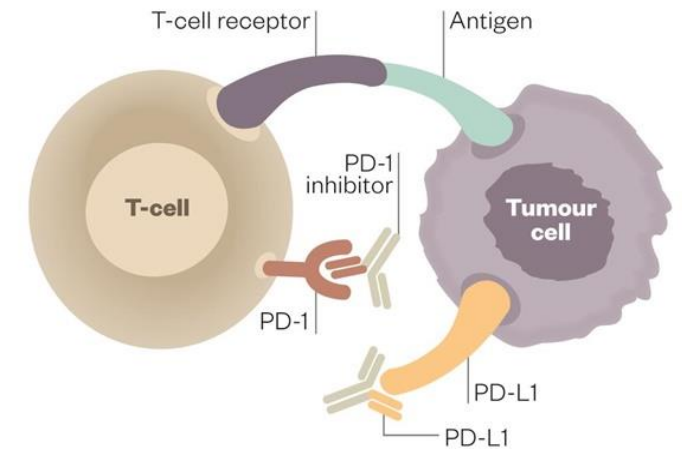
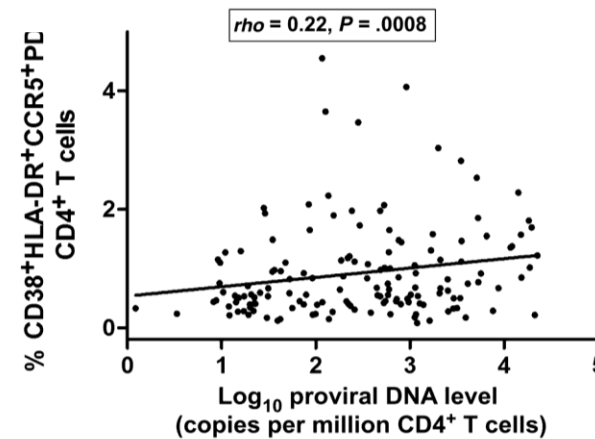
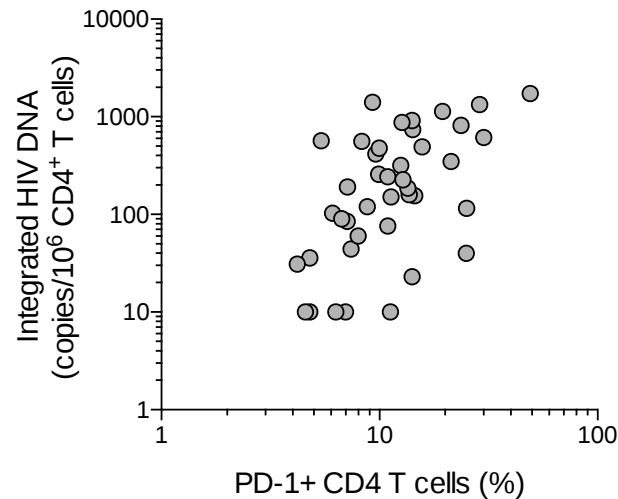


- Interfering with the immunological mechanisms that contribute to HIV persistence



PD-1 et réservoir VIH

- Le **processus tumoral** entretient une exposition antigénique prolongée, conduisant à l'anergie des cellules T antigènes-spécifiques et à la perte de leurs fonctions effectrices
- Cette anergie est médiée par la surexpression des immune checkpoints: restauration possible des fonctions par des anti-immune checkpoints



- Dans **l'infection chronique à VIH**, surexpression de PD-1 sur les LT CD8 VIH-spécifiques, conduisant à l'anergie des cellules immunitaires
- Corrélation entre l'expression de PD1 et la quantité d'ADN VIH intégré dans les cellules.

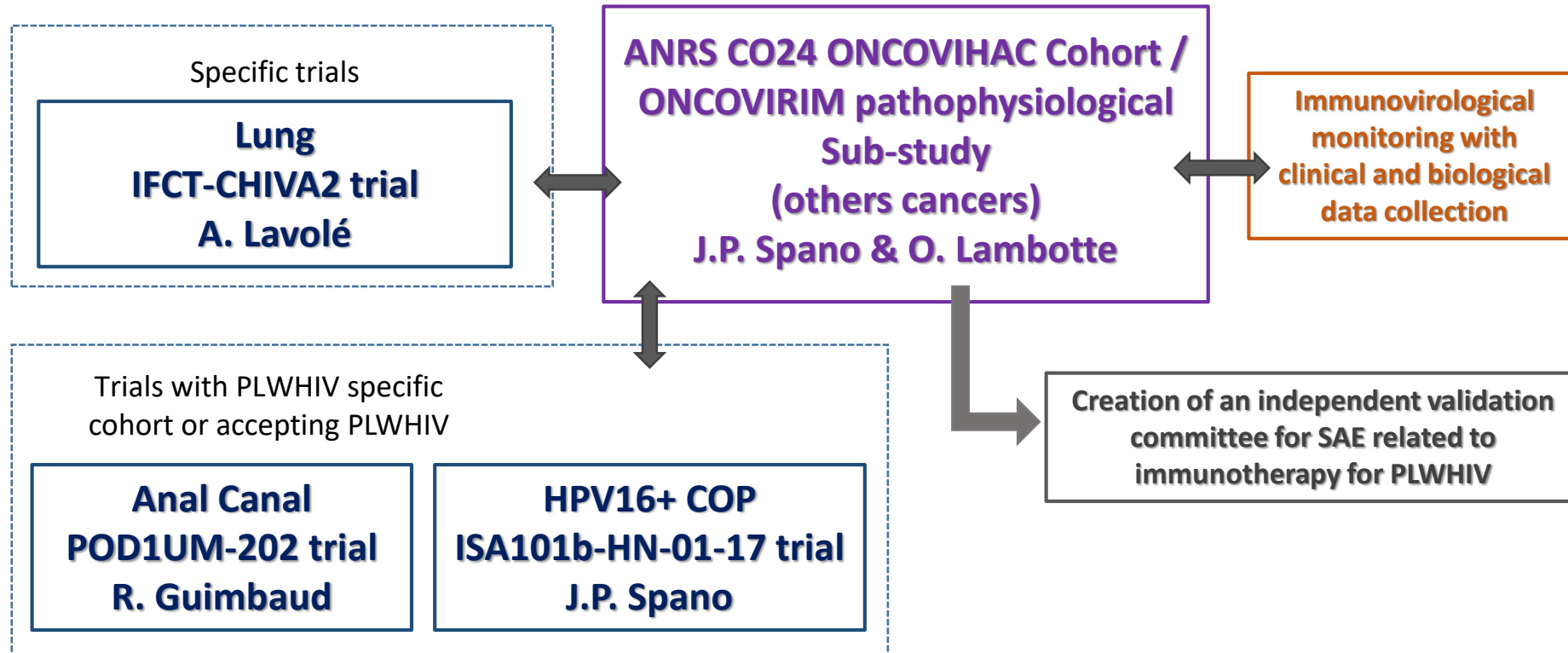
PD-1 CANCER-HIV National program

Immunotherapy in HIV-infected patients with malignant diseases

Pr. Jean-Philippe SPANO and Pr. Olivier LAMBOTTE

Pr. Brigitte AUTRAN – Dominique COSTAGLIOLA – Dr Amélie GUIHOT - Pr. Christine KATLAMA

Methodology – COREVIH – Cancerology networks - Immunology



Cohorte ANRS CO24 ONCOVIHAC (1)

Coordonnateurs nationaux :

Pr. Jean-Philippe SPANO & Pr. Olivier LAMBOTTE

Objectifs et critères principaux de l'observatoire ONCOVIHAC

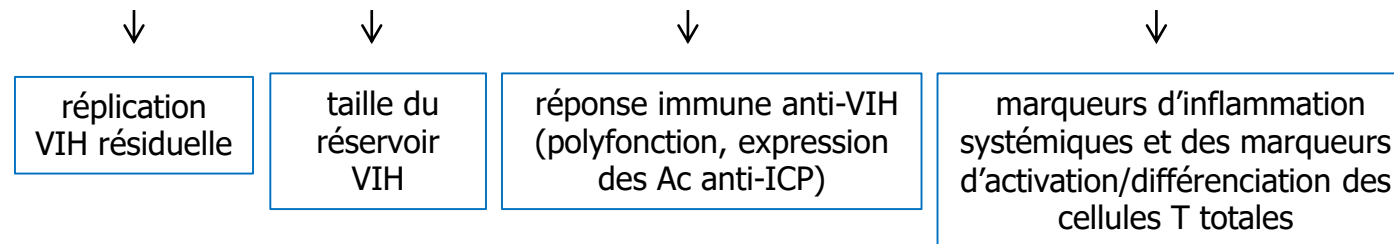
- Objectif principal : Evaluer la tolérance clinique et biologique de l'utilisation des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires ou anti-immune checkpoints (Ac anti-ICP) chez les PVVIH ayant un cancer traité par des Ac anti-ICP.
- Critères d'inclusion
 - Personne âgée de 18 ans ou plus, infectée par le VIH-1, traitée ou non par des ARV
 - 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
- Critères de non-inclusion
 - Participant inclus dans l'essai IFCT-CHIVA2

Cohorte ANRS CO24 ONCOVIHAC (2)

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 :



- 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
- 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

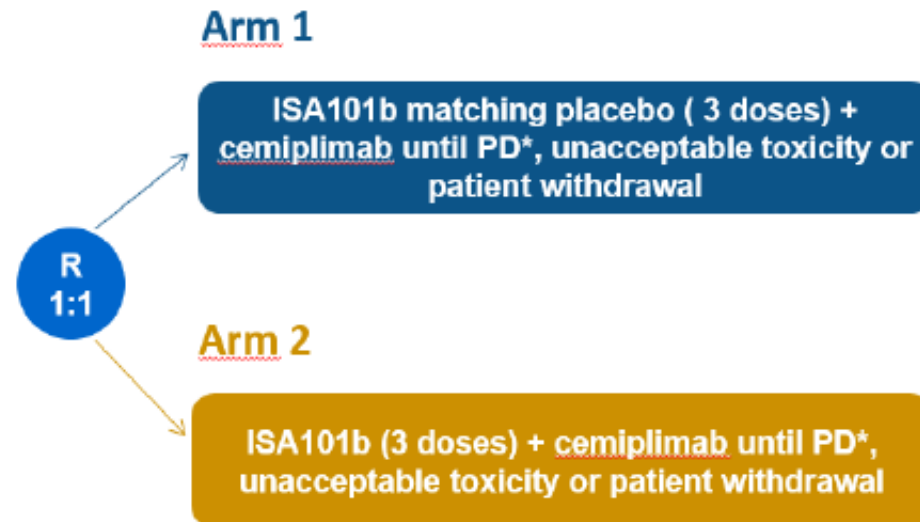
Essai INCMGA 00012-202 (POD1UM 202) (1)

Étude de phase 2 évaluant INCMGA00012 chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine

Objectif principal : Évaluer l'efficacité de l'INCMGA00012 en matière de Taux de Réponse Globale (TRG) chez des patients présentant un CECA localement avancé ou métastatique ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.



Essai ISA-101b-HN-01-17 (2)



Cemiplimab = anti-PD1

ISA101b = vaccin synthétique
à long peptide dirigé contre
l'HPV16

Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer

Therapy with immune check point inhibitors (ICPIs) may have dual benefits in HIV infection by acting not only on the cancers frequently associated but also by helping to purge the HIV reservoirs that indefinitely persist despite antiretroviral therapy. Indeed, it is hypothesized that ICPIs could de-repress the blockade of HIV transcription in the reservoirs concentrated in memory CD4 T cells co-expressing ICPIs and simultaneously restore functions in exhausted HIV-specific T cells displaying high Programmed Cell Death-1 (PD-1) levels [1]. This hypothesis has not been confirmed yet. Two case reports of HIV-infected patients treated for cancer with an anti-Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA-4) [2], or an anti-PD1 [3] monoclonal antibody showed a good safety profile that was recently confirmed by two series of patients treated for melanoma ($N=9$) [4] or lung cancer ($N=10$) [5]. However, no clear effect on HIV reservoirs was reported despite some transient increase in HIV transcription after anti-CTLA-4, and in HIV-specific T cells after

anti-PD1 therapy [2, 3]. Here, we report for the first time a new case with a drastic and sustained decrease of the HIV reservoir paralleling the increase in HIV-specific CD8 T cells under anti-PD1 therapy.

A 51-year-old man, smoker, HIV-infected since 1995, diagnosed with stage IIIa epidermal growth factor receptor-*/BRAF-/Kras-/Programmed Cell Death Ligand-1-* non-small-cell lung cancer in May 2015 was treated with lobectomy and adjuvant chemotherapy (cisplatin and pemetrexed). Relapse occurred <6 months after the end of chemotherapy and nivolumab was introduced as a second line in December 2016, upon the CANCEVIRH working group recommendations. CANCEVIRH is a national French multidisciplinary network dedicated to HIV-infected patients with cancer. Pre-treatment plasma HIV load was undetectable (<20 copies/ml) under emtricitabine, tenofovir and dolutegravir started in August 2016. Fifteen injections were administered every 14 days until July 2017, with a stable disease, and a good tolerance with stable CD4 and CD8 counts despite a slight CD4 drop at D30 (Figure 1A). The plasma HIV load progressively and modestly increased up to 101 copies/ml at D45, decreasing afterwards to 31 copies/ml at D120. In parallel, T-cell

activation slightly increased between D14 and D45 while PD-1+ CD4 and CD8 T cells declined at D30 (Figure 1B and C). Then frequencies of HIV RT- and Nef-specific CD8 T cells markedly increased from D30 to D120 (Figure 1D). Finally, the cell-associated HIV-DNA showed a drastic and persistent decrease from 369 at D0 to 30 copies/ 10^6 cells at D120 (Figure 1A).

Taken together, those results suggest that nivolumab in this patient had induced synergistic 'shock and kill' mechanisms: (i) a transient reactivation of HIV replication within infected CD4 T cells together with a T-cell activation and (ii) a decrease in exhausted CD4 and CD8 T cells followed by a durable and major restoration of HIV-specific CD8 T cells function that might have killed the HIV-producing cells, altogether resulting in a drastic and durable diminution of the reservoir.

This first report of a successful depletion of the HIV reservoirs opens new therapeutic perspectives towards an HIV cure. Whether this encouraging result is reproducible is also currently being analyzed in the French cohort of HIV-infected people treated with ICPIs (ANRS-CO24, OncoVIRHAC cohort).

A. Guihot^{1,2,3}, A.-G. Marcelin^{3,4,5}, M.-A. Massiani^{6,7}, A. Samri², C. Soulié⁴, B. Autran^{2,3} & J.-P. Spano^{3,4,7*}

¹Département d'Immunologie, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris; ²INSERM, U1135, CIMI, Paris; ³Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris; ⁴Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, INSERM, UMRS 1136, Paris; ⁵AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Virologie, Paris; ⁶Institut Curie – Centre René Huguenin, Saint Cloud; ⁷Département d'Oncologie Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Paris, France (*E-mail: jean-philippe.spano@aphp.fr)

Acknowledgement

The authors want to thank the members of the CANCEVIRH working group, S Even, K Dorgham, S Sayon, M Veyri.

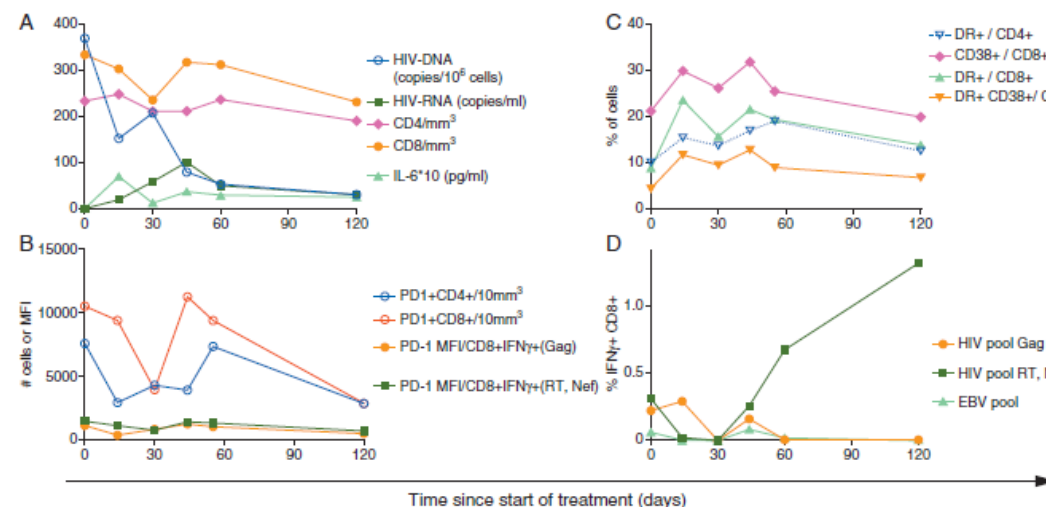


Figure 1. Immunovirological modulations under anti-PD-1 therapy in an HIV-infected patient treated for lung cancer. (A) CD4 cell count, interleukin (IL)-6 plasma levels, HIV-1 plasma viral load measured with ultrasensitive technique (USVL), and total HIV-DNA (DNA copies/million cells) through time. (B) PD-1 expression on total CD4+ and CD8+ T cells, on HIV Gag-specific CD8+ T cells, and on HIV RT/Nef-specific CD8+ T cells. Results are expressed as absolute number of total PD-1+ T cells/mm³, or as mean fluorescence intensity (MFI) for HIV-specific T cells. (C) HLA-DR and CD38 activation markers expression on total CD4 and CD8 peripheral T cells. (D) Frequencies of HIV Gag, RT/Nef, and Epstein Barr Virus (EBV)-specific IFNγ+ CD8+ T cells (stimulation with optimal CD8 peptides).

PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy?

[Lavolé A](#)^{1,2}, [Guihot A](#)^{3,4,5}, [Veyri M](#)⁶, [Lambotte O](#)^{7,8,9}, [Autran B](#)^{3,4,5}, [Cloarec N](#)¹⁰, [Le Garff G](#)¹¹, [Flament T](#)¹², [Cadranet J](#)^{1,2}, [Spano JP](#)^{6,13,14}.

⊕ Author information

KEYWORDS: CD4; HIV; anti-PD-1; lung cancer; viral load

PMID: 29346600 DOI: [10.1093/annonc/mdx817](#)



[Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience.](#)

Spano JP, Veyri M, Gobert A, Guihot A, Perré P, Kerjouan M, Brosseau S, Cloarec N, Montaudie H, Helisse C, Flament T, Gounant V, Lavolé A, Poizot-Martin I, Katlama C.

AIDS. 2019 Sep 1;33(11):F13-F19

AIDS 2019, in press:

Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: What about anti-HIV effects? By Abbar B, et al

Kaposi disease in HIV-infected patients with suppressed HIV viremia: the experience of the French national multidisciplinary committee ONCOVIH

R. Palich*, M. Veyri, M.-A. Valantin, A.-G. Marcelin, F. Boué, A. Guihot, C. Solas, H. Ait-Mohand, V. Martinez, I. Poizot-Martin, D. Costagliola, J.-P. Spano, C. Katlama, *for the CancerVIH study group*

* Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

EDUCATION /
TRAINING

An information booklet for patients



Version 2



Reviewed by a scientific medical committee and by patient associations

Participation of CANCERVIH board members in specific “cancer and HIV” courses :

- DIU " Management de l'infection par le VIH et ses co-morbidités " Marseille Medicine Faculty
- DIU “Prise en charge de l'infection par le VIH” Universités Paris Descartes, Pierre et Marie Curie, Paris Sud and Paris Est-Créteil University
- DU « Cancérologie clinique » Sorbonne University

Creation in 2018 of a specific DU “Cancer de l'immunodéprimé” with the k-virogref network :

- 6 students for the 2018-2019 academic year



DU Cancer de l'immunodéprimé

2018 – 2019 Nouveau !



« Optimiser la prise en charge des patients immunodéprimés atteints de cancers (personnes vivant avec le VIH ou transplantées) »

Responsables : Pr. Jean-Philippe Spano & Dr Sylvain Choquet
Directeur pédagogique : Dr Aurélien Gobert
Novembre 2018 à mai 2019

- ✓ 2 jours par mois
- 9 modules thématiques
- 4 modules de cas cliniques
- ✓ 1 semaine de stage obligatoire

Renseignements
Marianne Veyri
☎ 01.42.16.00.26
✉ marianne.veyri@aphp.fr

Date limite de dépôt de candidature : 31 octobre 2018

G.H. Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Retrouvez l'ensemble du programme sur www.cancervih.org ou www.k-virogref.org

A website
www.cancervih.org
general public and for
health professionals



Réseau expert national pour les patients
infectés par le VIH et atteints de cancer



Accueil Les pathologies Le réseau CancerVIH Les Centres CancerVIH Espace Professionnel Recherche Actualités Contact

Réseau Expert National pour les patients infectés par le VIH et atteints de cancer

Le réseau CANCERVIH a été créé en 2014. Il s'agit d'un réseau expert national médical reconnu et financé par l'Institut National du Cancer (INCa). L'objectif de ce groupe est de permettre une meilleure prise en charge des patients infectés par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et atteints d'un cancer.

Le réseau est constitué d'un centre expert national en Ile de France à la Pitié-Salpêtrière et de centres experts régionaux répartis dans toute la France.



Son originalité : réunir des réseaux régionaux de prise en charge de deux affections chroniques, le cancer (réseaux régionaux en cancérologie) et le VIH (COREVIH).

Site internet du réseau LOC : www.reseauloc.org
Site internet du réseau K-virogref : www.k-virogref.org
Site internet du CLIP² Galilée : www.clip2galilee.com

Registre des essais thérapeutiques en cancérologie ouverts aux PVVIH



Actualités



3èmes JSIC - 30 & 31 janvier 2019
October 3, 2018



Espace pro

Cet espace est accessible au personnel hospitalier. Pour obtenir un accès vous devez vous inscrire et attendre la validation de l'administrateur du site.

Connexion / Inscription





CANCERVIH board



Oncology / Radiotherapy

Dr Laurent Quéro (Paris)
Pr. Jean-Philippe Spano (Paris)

Virology

Pr. Vincent Calvez (Paris)
Pr. Anne-Geneviève Marcelin (Paris)

Biostatistics / Methodology

Dr Lambert Assoumou (Paris)
Dr Dominique Costagliola (Paris)



Infectious Diseases

Pr. Christine Katlama (Paris)
Dr Alain Makinson (Montpellier)
Dr Romain Palich (Paris)
Dr Marc-Antoine Valantin (Paris)

Hematology

Pr. François Boué (Clamart)
Dr Sylvain Choquet (Paris)

Pharmacology

Dr Rodolphe Garraffo (Nice)
Dr Caroline Solas (Marseille)

Immuno-hematology

Dr Isabelle Poizot-Martin (Marseille)

Pneumology

Pr. Jacques Cadranel (Paris)
Dr Armelle Lavolé (Paris)

Representatives of patient associations

Florence Thune (Sidaction)
Hekmat Ghanem (AIDES)



Internal medicine

Pr. Olivier Lambotte (Kremlin-Bicêtre)

Immunology

Pr. Brigitte Autran (Paris)
Dr Amélie Guihot (Paris)

Project leader

Marianne Veyri