

**RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS (FITC)
ET DU GROUPE D'IMMUNO-ONCOLOGIE D'UNICANCER (GIO)
CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR IMMUNOTHÉRAPIE DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER
DANS LE CONTEXTE D'ÉPIDÉMIE DE CORONAVIRUS SARS-CoV-2**

24 Mars 2020

L'épidémie de coronavirus SARS-CoV-2, les symptômes générés par l'infection (appelée Covid19) et le risque d'évolution vers une forme sévère de l'infection (syndrome de détresse respiratoire aigu) nous amènent à émettre les recommandations suivantes aux prescripteurs d'immunothérapies, promoteurs d'essais cliniques d'immunothérapies, et aux patients traités par immunothérapie en contexte de cancer.

Ces recommandations sont émises dans l'état des connaissances actuel et pourront être modifiées dans les prochains jours en fonction des nouvelles données cliniques et épidémiologiques qui seront disponibles.

Les patients infectés par SARS-CoV-2 peuvent présenter différents tableaux cliniques allant de l'absence totale de symptôme, à des symptômes modérés*, voir dans de rares cas un tableau clinique d'inflammation systémique (Cytokine Release Syndrome ou CRS) avec possible dyspnée et évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

En prenant en compte les paramètres suivant :

- L'état d'immunosuppression des patients atteints de cancer pourrait favoriser l'infection par SARS-CoV-2 et ses formes sévères mais peu de données sont actuellement disponibles pour confirmer cette hypothèse. Cependant, l'immunosuppression des patients atteints de cancer est très variable en fonction des patients, des types de maladie et surtout des types d'immunothérapies.
- Les traitements par anticorps anti-checkpoint immunitaire sont des produits immuno-stimulants et non pas immunosuppresseurs. Les anti-PD(L)1 ne sont, à ce jour, pas associés à un sur-risque d'infection virale, et s'avèrent être bien tolérés chez les patients atteints d'hépatites B/C chroniques, d'infection par le VIH. Peu de données sont disponibles pour les traitements anti-CTLA4 mais les données actuelles suggèrent qu'ils sont proches des anti-PD(L)1 sur leur principe d'action et leur tolérance.
- Les immunothérapies par anticorps anti-checkpoint immunitaire ont pour la plupart d'entre elles une demi-vie longue, de l'ordre de 3 semaines. On estime qu'il faut 5 demi-vies pour qu'un médicament disparaisse totalement de l'organisme soit environ 15 semaines. Cependant, l'exposition optimale à ces médicaments reste méconnue.
- Les immunothérapies par CAR-T cells ou anticorps bi-spécifiques « T-cell engagers » sont réalisées chez des patients d'hématologie (leucémies & lymphomes B) particulièrement immunodéprimés avant, pendant et après leur traitement, avec notamment de très faibles taux de lymphocytes B.

* : fièvre ($t > 38^{\circ} \text{C}$) ^{et/ou} toux ^{et/ou} essoufflement ^{et/ou} maux de tête ^{et/ou} fatigue ^{et/ou} écoulement nasal ^{et/ou} mal de gorge ^{et/ou} anosmie ^{et/ou} des troubles digestifs

- L'état immunitaire des patients traités par de nouvelles immunothérapies expérimentales testées en essai clinique est variable en fonction du type d'essai. Chaque essai et son sur-risque potentiel d'infection à SARS-CoV-2 doit être évalué par chaque investigateur principal et/ou le sponsor de l'étude.
- Le fait de sortir de confinement à domicile pour venir à l'hôpital constitue un risque d'exposition au SARS-CoV-2. Le fait de rester hospitalisé également. Le nombre de cas atteints de SARS-CoV-2 au sein de l'hôpital/service du patient est également un paramètre à prendre en considération.
- Le testing du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur écouvillonnage naso-pharyngé n'a pas une sensibilité de 100%. Elle est actuellement estimée à 60%.
- Les capacités de testing du SARS-CoV-2 (c'est-à-dire nombre de tests réalisables par hôpital ou au sein d'un territoire) sont actuellement insuffisantes par rapport aux besoins de dépistage actuel.

Dans ce contexte, nous formulons les recommandations suivantes :

- Dans la mesure du possible, en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection par le virus COVID-19*, un testing par prélèvement nasopharyngé et séquençage par RT-PCR du SARS-CoV-2 pourra être proposé le plus largement possible aux patients atteints de cancers traités par immunothérapie, afin de proposer une attitude thérapeutique basée sur le statut du patient.
- **Les patients asymptomatiques avec un test SARS-CoV-2 négatif ou les patients asymptomatiques avec un statut SARS-CoV-2 inconnu** doivent pouvoir continuer leur traitement d'immunothérapie conformément au protocole thérapeutique ou aux conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché. Au cas par cas, et compte tenu des paramètres énoncés ci-dessus, le rapport bénéfice/risque devra être évalué entre le patient et son médecin afin de discuter du maintien du traitement, d'un report ou un espacement des injections d'immunothérapies. Un arrêt des traitements peut être considéré chez les patients en réponse complète ou partielle après un an de traitement par anticorps anti-checkpoint. En dehors des essais cliniques, dans le cadre des prescriptions en monothérapie de routine (AMM/ATU), une augmentation des posologies associées à un allongement des intervalles d'injection pourront être proposé aux patients en maladie stable ou à moins d'un an de traitement par anticorps anti-checkpoint afin de limiter leurs déplacements & séjours hospitaliers:
 - Anti-PD-1 : 4mg/kg toutes les 4 à 6 semaines
 - Anti-PD-L1 : 20mg/kg toutes les 4 à 6 semaines

Les combinaisons anti-PD-1+anti-CTLA4 ne devront pas être modifiées dans leur posologie pour les 4 cycles d'induction. En revanche la prescription de cette combinaison devra être discutée en fonction des facteurs de risque et des comorbidités du patient (voir recommandations du HCSP ci-dessous).

- **Pour les patients symptomatiques* avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif**, une tomodensitométrie thoracique sans produit de contraste est recommandée afin d'évaluer l'existence potentielle de lésions évocatrices de Covid19. Compte tenu de la sensibilité imparfaite du test, ces sujets doivent pouvoir être soumis à un nouveau test de dépistage du SRAS-CoV-2 dans les jours suivants. Il est recommandé d'explorer de façon exhaustive les diagnostics différentiels potentiels

* : fièvre ($t > 38^{\circ}C$) ^{et/ou} toux ^{et/ou} essoufflement ^{et/ou} maux de tête ^{et/ou} fatigue ^{et/ou} écoulement nasal ^{et/ou} mal de gorge ^{et/ou} anosmie ^{et/ou} des troubles digestifs

habituels de fièvre, et autres infections. Si une suspicion de Covid19 persiste, il est recommandé de suspendre les traitements par immunothérapie jusqu'à résolution complète des symptômes.

- **Pour les patients symptomatiques* avec un test de RT-PCR SARS-CoV-2 positif ainsi que les patients asymptomatiques avec un test SARS-CoV-2 positif** une tomodensitométrie thoracique sans produit de contraste est également recommandée afin d'évaluer l'étendue des lésions pulmonaires de Covid19. Initier ou continuer un traitement par immunothérapie chez ces patients peut s'avérer délétère et majorer le risque d'évolution vers une forme sévère de Covid19 avec CRS. Dans ce contexte, il est recommandé de suspendre les traitements par immunothérapie jusqu'à négatation de deux tests SARS-CoV-2 successifs et la résolution complète des éventuels symptômes associés.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) considère que les personnes à risque de développer une forme grave d'infection à SARS-CoV-2 sont les suivantes :

Ø Selon les données de la littérature :

- personnes âgées de 70 ans et plus (même si les patients entre 50 ans et 70 ans doivent être surveillés de façon plus rapprochée)
- les patients aux antécédents (ATCD) cardiovasculaires: hypertension artérielle compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
- les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale
- patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée
- malades atteints de cancer sous traitement

Ø malgré l'absence de données dans la littérature en raison d'un risque présumé compte-tenu des données disponibles sur les autres infections respiratoires sont également considérés à risque :

- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive
 - infection à VIH non contrôlé ou avec des CD4 <200/mm³
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement
- les malades atteints de cirrhose au stade B de la classification de Child-Pugh au moins
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m²) par analogie avec la grippe A(H1N1)09

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/new_hcsp-sars-cov-2_patients_fragiles_v3.pdf

Pour le Groupe Immuno-Oncologie (GIO) d'Unicancer et la société Française d'Immuno-Thérapie des Cancers (FITC) :
Dr Marion Alcantara, Pr Jean-Yves Blay, Pr Stéphane Dalle, Pr Diane Damotte, Pr Jean-Pierre Delord, Pr Stéphane Depil, Pr Brigitte Dreno, Pr Jérôme Galon, Dr Carlos Gomez-Roca, Pr Roch Houot, Pr Antoine Italiano, Pr Céleste Lebbé, Dr Aurélien Marabelle, Pr Frédérique Penault-Llorca, Dr Emanuela Romano, Pr Eric Tartour, Pr Laurence Zitvogel.

* : fièvre (t > 38 ° C) et/ou toux et/ou essoufflement et/ou maux de tête et/ou fatigue et/ou écoulement nasal et/ou mal de gorge et/ou anosmie et/ou des troubles digestifs