

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de cancer ?

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les avantages ou les risques de l'abatacept chez des patients ayant un cancer ou un antécédent récent (moins de 5 ans) de tumeur solide. En l'absence de données, il apparaît prudent, comme pour les anti-TNF, de ne pas utiliser abatacept chez des sujets ayant un antécédent de cancer de moins de 5 ans (hormis les cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes localisés, lorsque l'exérèse est passée en zone saine).

### Conduite à tenir en cas d'apparition d'un cancer sous abatacept

L'arrêt du traitement sera décidé au cas par cas, en fonction de la nature du cancer. L'événement fera l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

### Etat des connaissances concernant le risque de néoplasie solide sous abatacept

- Le risque d'induction de pathologies néoplasiques est toujours évoqué lors de l'apparition d'un nouvel immunomodulateur, notamment pour un produit qui module le lymphocyte T qui constitue une cellule essentielle dans les défenses antitumorales. Ce risque a donc été particulièrement observé dans le développement de l'abatacept, ce d'autant que, dans les études précliniques de carcinogénicité, une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires avait été mise en évidence dans un modèle murin, en liaison avec la perte de contrôle de la prolifération de virus associés au développement de ces pathologies malignes. Enfin, l'attention avait été attirée, durant les essais cliniques de phase III, sur l'observation de néoplasies pulmonaires observées sous abatacept, qui n'avaient pas été constatées dans le bras placebo.
- Lors de la phase de développement d'une molécule, l'évaluation du risque est cependant toujours limitée, car le nombre de patients inclus et la durée d'un essai clinique ne permet pas d'apprécier l'incidence d'événements rares. Une bonne approche consiste à pooler l'ensemble des essais cliniques pour augmenter les effectifs. **Au cours des études cliniques, la fréquence des cancers (hors mélanome) a été similaire chez les patients sous abatacept et chez ceux ayant reçu le placebo (abatacept : IR=0,69 [IC95% : 0,39-1,11] versus placebo : IR=0,59 [0,19-1,37]) (tableau 1) (1).** Cependant, cinq cas de cancer du poumon ont été observés chez les patients traités par abatacept, tandis qu'aucun n'a été trouvé sous placebo. D'autres cancers ont été observés sans différence apparente sur leur taux d'apparition avec le groupe placebo (tableau 1) (1).
- L'avantage des essais cliniques est de fournir naturellement un groupe de comparaison idéal, obtenu par tirage au sort. Cependant, la période d'essai en double-aveugle est toujours relativement courte, et ne permet pas d'apprécier des événements susceptibles de survenir après une période d'administration prolongée. Les périodes d'extension des essais cliniques en ouvert, permettent de collecter un plus grand nombre d'événements sur une période d'exposition plus longue. Elles permettent d'évaluer la cinétique d'apparition d'un événement donné. Dans les phases en double aveugle des essais pivots, l'incidence des tumeurs solides (excluant les tumeurs cutanées autres que les mélanomes) était estimée à 0,59/100 patient-années (versus

0,63 pour le groupe placebo). L'incidence des cancers solides est restée stable au cours de la phase d'extension de ces études avec un recul désormais de 7 ans. Elle atteint 0,71/100 patient-années en cumulant les périodes en double aveugle et d'extension. Il est à noter tout particulièrement l'absence de majoration de l'incidence du cancer du poumon avec la durée d'exposition à l'abatacept (0,24 et 0,16 pour les périodes en double aveugle et cumulées respectivement) (2).

Toutefois, dans ces phases d'extension, on perd le bénéfice du groupe de comparaison. Deux solutions peuvent être adoptées. On peut comparer l'incidence des pathologies malignes observées dans l'ensemble du programme de développement du produit à l'incidence attendue dans la population générale, mais on n'inclut pas la part de risque liée à la maladie (rappelons que le risque de cancer du poumon est supérieur dans la PR à ce qu'il est dans la population générale). On peut également comparer l'incidence des pathologies malignes observées sous abatacept à l'incidence de ces pathologies dans plusieurs cohortes historiques de PR, cohortes constituées avant l'ère des biothérapies.

Ainsi si l'on compare les taux de néoplasies solides observés sous abatacept par rapport aux taux attendus dans la population générale en se référant ici à la base de données américaine SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) qui fournit des ratios d'incidence spécifiques à l'âge et au sexe, on note l'absence d'augmentation globale du risque néoplasique (SIR= 0,82 ; IC95% 0,61-1,08) mais une tendance à l'augmentation du risque de cancer du poumon (SIR=1,51 ; IC95% 0,80-2,59). À l'inverse, on constate une tendance à la réduction du risque de cancer colorectal (SIR=0,32 ; IC95% 0,04-1,16) et une réduction du risque d'adénocarcinome mammaire (SIR=0,41 ; IC95% 0,17-0,85). Ces constatations sont celles habituellement faites dans une population de patients atteints de PR, indépendamment du traitement, et reflètent vraisemblablement plus les caractéristiques de la pathologie que celles du produit (3).

- La comparaison des données des grandes cohortes est plus intéressante. Cinq cohortes ont été utilisées pour servir de groupe de comparaison : la cohorte canadienne « *British Columbia Population-Based RA Cohort* », le « *Norfolk Arthritis Registry* » au Royaume-Uni, la « *National Data Bank for Rheumatic Diseases* » aux États-Unis, la « *General Practice Research Database* » (GPRD) en Grande-Bretagne, et une cohorte suédoise le registre des arthrites récentes (Sweden ERA). L'ensemble de ces cohortes représente plus de 94 000 patients soumis à des traitements non biologiques.
  - 4150 patients atteints de PR ont été exposés à l'abatacept durant le développement clinique incluant ici deux études de phase IIb, cinq études pivots (AIM, ATAIN, ASSURE, ARRIVE, ATTEST) et une étude sur le mécanisme d'action, pour un total d'environ 12 132 patient-années d'exposition. Ainsi, le risque global de cancer (excluant les tumeurs cutanées autres que les mélanomes) n'est pas significativement augmenté dans le groupe de patients traités par abatacept comparativement à la population de malades traités par des traitements de fond conventionnels puisque le ratio d'incidence standardisé (SIR) varie de 0,40 à 1,06 selon la cohorte considérée. Le tableau 2 résume les ratios d'incidence des principales néoplasies observées. On constate que, pour aucune des néoplasies observées, l'incidence ne dépasse les intervalles de confiance, des incidences attendues d'après les cohortes (Fig 1 et 2) (4).
  - Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de néoplasie (notamment cancer du poumon) chez les patients traités par abatacept quand on les compare à une population de polyarthrite rhumatoïde non soumises à un biomédicament. Toutefois, ces éléments découlent d'études ayant inclus des patients n'ayant pas de comorbidité, ni d'antécédent de néoplasie dans les 5 ans précédant le début de l'étude. En outre, dans au moins cinq études, la réalisation d'une mammographie était demandée avant l'inclusion des patientes,

permettant ainsi de sélectionner les sujets les moins à risque de développer une tumeur mammaire, ce qui souligne l'importance des données fournies par les registres.

Ces données rassurantes ont également été observées dans l'arthrite juvénile idiopathique. En effet, aucun cas de tumeur n'a été rapporté au cours du suivi (en moyenne 21 mois) des 153 enfants (8-17 ans) inclus dans la phase d'extension de l'étude pivot ayant montré l'efficacité de l'abatacept dans cette pathologie (5).

- Ces résultats rassurants sont ainsi corroborés par les premières données issues d'études observationnelles. Dans une étude rétrospective, monocentrique, menée chez 100 patients atteints d'une PR avérée (> 5 ans dans 75% des cas), ayant reçu de l'abatacept seul (40%) ou en association) après échec d'au moins un anti-TNF, deux cancers (un pulmonaire et un utérin) ont été répertoriés avec une durée médiane d'exposition de neuf mois (6). Par ailleurs, une analyse intermédiaire réalisée à partir de 682 PR avérées (12 ans) du registre français ORA, traitées par abatacept seul (33%) ou en association, en général après échec d'un anti-TNF (85%), n'a pas mise en évidence de signaux d'alerte sur le plan carcinologique dans cette population ayant des comorbidités et un antécédent de néoplasie dans 5,4% des cas (7). Ces données rassurantes de la « vraie vie » devront être confirmées sur une période d'observation plus longue.
- Les données récentes montrent que la voie d'administration (SC ou IV) ne modifie pas le risque néoplasique (8).

### Conclusion

Au total, les données actuelles sont très rassurantes mais il faut poursuivre la surveillance, le cancer solide (hors cancer cutané) étant un événement suffisamment rare pour qu'il soit difficile à identifier dans une cohorte de patients atteints de PR.

Il faudra donc encore un plus grand nombre de patients exposés et un long suivi (plus de 10 ans de traitement prolongé) pour affirmer le niveau de risque néoplasique.

### Tableaux

- **Tableau 1 - Taux de néoplasies observées sous abatacept comparés aux taux observés sous placebo dans les essais cliniques avec détail des néoplasies en particulier lymphomes et cancers cutanés non mélanomes (1)**

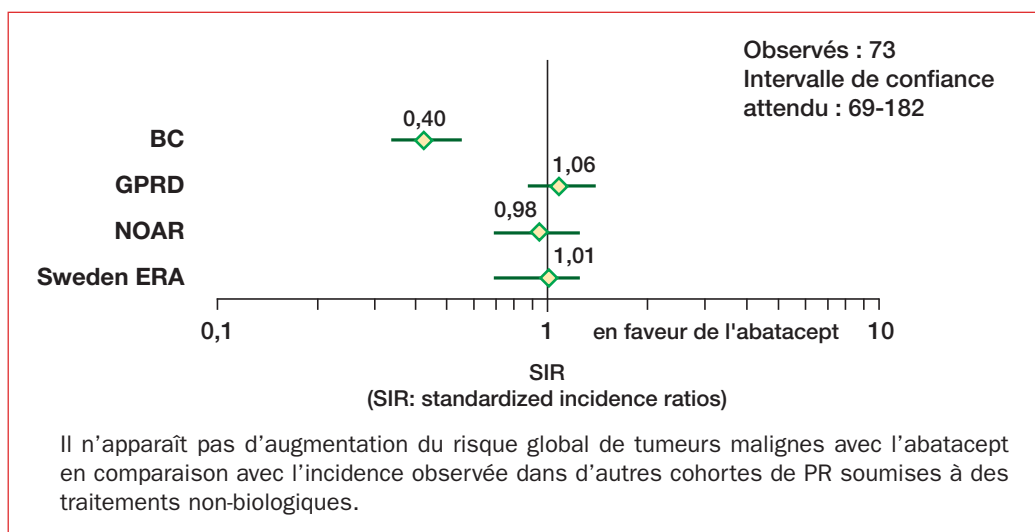
Tumeurs	n nombre d'événements taux pour 100 patient-années [IC95%]	
	abatacept (N=3173)	placebo (N=1099)
<b>Malignes</b> (hors cancers cutanés non mélanomes)	n=16 0,69 [0,39-1,11]	n=5 0,59 [0,19-1,37]
<b>Cancer solide</b> (tout organe)	n=14 0,60 [0,33-1,01]	n=5 0,59 [0,19-1,37]
<b>Lymphomes</b>	n=1 0,04 [0,00-0,24]	n=0
<b>Poumons</b>	n=5 0,21 [0,07-0,50]	n=0
<b>Cancers cutanés non mélanomes</b>	n=19 0,82 [0,49-1,28]	n=7 0,82 [0,33-1,70]

● **Tableau 2 - Taux de néoplasies observées sous abatacept avec détail des types de cancer, en particulier cancer colorectal et sein (4)**

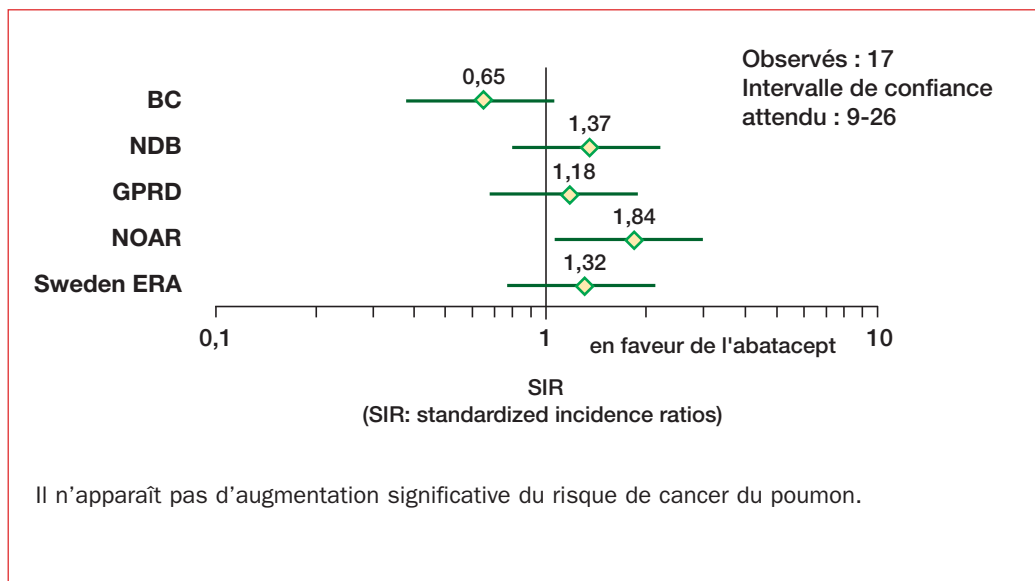
IR (IC95%) des néoplasies *				
Néoplasies	Double-aveugle placebo N=989	Double-aveugle abatacept N=1955	5 études pivot abatacept N=2689	Cumulatif abatacept N=4150
patient-années	794	1688	8837	10365
Globales (sauf peau non mélan.)	0,63 (0,26-1,50)	0,59 (0,32-1,10)	0,74 (0,57-0,94)	0,71 (0,55-0,89)
Poumons	0	0,24 (0,09-0,64)	0,18 (0,10-0,29)	0,16 (0,10-0,26)
Cancers colorectaux	0	0	0,02 (0,00-0,08)	0,02 (0,00-0,07)
Cancer du sein	0,25 (0,06-1,01)	0,06 (0,01-0,43)	0,08 (0,03-0,16)	0,09 (0,04-0,16)

\*événement/100 patient-années ; IR : incidence rate

● **Figure 1 - Incidence globale des tumeurs malignes observée sous abatacept et comparaison avec l'incidence observée dans différentes cohortes de PR traitées par DMARDs non biologiques (4)**



● **Figure 2 - Incidence du cancer du poumon observée sous abatacept et comparaison avec l'incidence attendue d'après différentes cohortes (4)**



### Références

1. Hochberg M, Westhovens R, Aranda R, et al. Long-term safety of abatacept: integrated analysis of clinical program data of up to 7 years of treatment. *Arthritis Rheum* 2010;62(10Suppl):S142. Abstr. et poster 390.
2. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:437-49.
3. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-26.
4. Smitten A, Simon T, Qi K, et al. Malignancies in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl 9):S787.
5. Ruperto N, Lowell DJ, Quartier P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1792-1802.
6. Schiff M, Poncet C, Le Bars M. Efficacy and safety of abatacept therapy for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5:581-91.
7. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaut P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases : data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:222-29.
8. Alten R, Kaine J, Keystone E, et al. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1987-97.