

7

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Y a-t-il un risque de néoplasie solide sous inhibiteurs de JAK (JAKi) ?

● Risque de néoplasie solide et polyarthrite rhumatoïde

- **PR et cancers solides** : L'évaluation du risque de néoplasie solide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) est complexe. L'âge moyen des patients, les facteurs de risque communs à la PR et aux cancers, le tabac en 1^{er} lieu, et l'impact des traitements sont autant de facteurs confondants. Les données épidémiologiques sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer pulmonaire (+20 à 50 %) et une diminution du risque de cancer colorectal (-25 %) et de cancer du sein (-20 %) ^(1, 2).
- **Anti-TNF et cancers solides** : Les grandes études épidémiologiques ont permis d'évaluer ce risque sous anti-TNF démontrant ainsi l'absence de sur-risque pour les cancers solides non cutanés sous anti-TNF. Le risque de cancer cutané non-mélanome est augmenté avec un risque entre 1,3 à 2 fois celui des patients PR contrôles ^(3, 4). Cela est sans doute en lien avec la sensibilité de ces cancers à l'immunosurveillance.
- Dans ce contexte, il paraît légitime de s'interroger sur le rôle des JAKi sur le risque de néoplasie. Deux JAKi sont actuellement indiqués en France dans le traitement des patients atteints de PR active en échec ou intolérance aux traitements de fond (DMARDS) : le tofacitinib et le baricitinib.

● Etat des connaissances sur l'impact de l'inhibition des JAK dans la cancérogénèse

- Des cytokines comme l'IFN-gamma ou des populations cellulaires comme les lymphocytes NK impliqués dans l'immunosurveillance anti-cancéreuse sont impactées par les JAKi. Mais l'inflammation signalisant via la voie des JAK/STAT participe également à la promotion des cancers. Il a été démontré que la voie JAK2/STAT3 était impliquée dans la prolifération des cellules souches cancéreuses et le potentiel métastatique ⁽⁵⁾ au cours du cancer du sein. L'inhibition de JAK2 dans des modèles murins permet un contrôle de la croissance tumorale ⁽⁶⁾.
- Le potentiel carcinogène du tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib n'était pas cancérogène pour les souris à des niveaux d'exposition correspondant à 38 fois l'exposition clinique. Cependant, des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles (de Leydig) bénignes ont été observées chez les rats mais ces tumeurs bénignes ne sont pas associées à un risque de survenue de tumeurs à cellules de Leydig chez l'être humain. Des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 83 fois l'exposition clinique. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition correspondant à 187 fois l'exposition clinique ⁽⁷⁾.

- L'effet d'une exposition prolongée au baricitinib a été aussi évalué dans des modèles murins et de rats sensibles aux oncogènes ⁽⁸⁾. L'étude concluait que baricitinib était non cancérigène.
- Chez l'homme, des JAKi sont évalués avec des résultats prometteurs au cours des hémopathies malignes notamment la myélofibrose ⁽⁹⁾.

● **Risque de néoplasie sous JAKi**

• **Incidence de cancer solide sous tofacitinib :**

- L'évaluation du risque de cancer nécessite un suivi prolongé. Le tofacitinib a été le 1^{er} JAKi approuvé aux USA en 2012. C'est pour cette molécule que l'on dispose du plus long suivi.
- Une analyse poolée incluant les données des RCT et des phases d'extension avec le tofacitinib (toutes doses) vient d'être publiée ⁽¹⁰⁾. Elle évalue 6194 patients avec un suivi médian de 3,38 patients-années (PA) et représentant au total 19406 PA. Un total de 173 cancers (taux d'incidence : 0,9/100 PA ; 0,8-1,0) (excluant les cancers cutanés non mélanomes) et 118 cancers cutanés non-mélanomes (taux d'incidence : 0,6/100 PA ; 0,5-0,7) ont été notés.
- Après ajustement pour l'âge et le sexe, la comparaison avec la population générale américaine via le registre SEER ne met pas en évidence de sur-risque global de cancer solide sous tofacitinib avec un SIR=1 (IC95 % : 0,8-1,1). L'analyse selon le type de cancer retrouve des données similaires à celles observées sous anti-TNF avec un SIR=1,4 (IC95 % : 1,0-2,0) pour le cancer du poumon et 0,5 (IC95 % : 0,3-0,7) pour le cancer du sein. Le risque de cancer cutané non-mélanome apparaît faible avec un taux d'incidence de 0,6/100 PA ce qui est comparable à ce qui est observé sous anti-TNF (taux d'incidence de 0,2 à 1,45/100 PA).
- L'incidence des cancers apparaît stable au cours du temps. Il ne semble pas exister de différence en fonction de la dose de tofacitinib (5 mg x2/j vs 10 mg x2/j) sauf pour les cancers cutanés non-mélanomes (NMSC) avec une incidence numériquement plus élevée à la dose de 10 mg x2/jour, mais non significative ⁽¹¹⁾. Enfin, dans les études poolées, les décès liés au cancer étaient principalement observés en cas de cancer pulmonaire et la mortalité liée au cancer apparaissait similaire dans les 2 groupes de dose de tofacitinib ⁽¹²⁾.

• **Incidence de cancer solide sous baricitinib :**

- Le recul sous baricitinib est plus faible. Des données regroupant 6 RCT et les données d'extension ont été présentées à l'ACR en 2017 ⁽¹³⁾. Cette méta-analyse inclut 3492 patients ayant reçu au moins 1 dose of baricitinib et représentant 6637 PA avec un suivi médian de 2,1 ans. 52 cancers solides excluant les NMSC et 24 NMSC ont été enregistrés soit des taux d'incidence pour 100 PA de 0,8 (0,6-1,0) et 0,4 (0,2-0,5), respectivement. Pour les cancers solides sans les NMSC, il n'a pas été trouvé d'augmentation de risque comparativement à la population générale après ajustement pour le sexe et l'âge avec un SIR=1,04 (IC95 % : 0,79-1,36). A la date d'août 2015, les 2 types de cancers les plus fréquents étaient les cancers digestifs et les cancers du sein en lien avec les caractéristiques épidémiologiques des patient(e)s inclus(e)s dans les études ⁽¹⁴⁾. Il n'a pas été retrouvé de différence significative selon la dose, mais une différence numérique a été trouvée pour les NMSC. Dans tous les types de cancers solides, l'incidence restait stable au cours du temps.

- Au total, le recul reste pour le moment limité au vu du temps nécessaire pour pouvoir apprécier le risque de néoplasie. Avec le recul disponible, il ne semble pas exister de sur-risque de néoplasie solide. Le plan de gestion des risques présentés dans les dossiers d'autorisation européenne de mise sur le marché des 2 JAKi fait ainsi apparaître dans les risques potentiels les néoplasies et notamment les cancers viro-induits comme le cancer du col et les cancers oropharyngés. La poursuite de la pharmacovigilance notamment centrée sur le dépistage des cas de cancers est prévue pour les 2 molécules.

En pratique :

Au vu des données issues des études pivotales, il ne semble pas y avoir sous JAKi d'augmentation de l'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées avec un recul pour l'instant de moins de 5 ans, sachant que pour le tofacitinib, le recul pour certains patients (en petit nombre) est de 9 ans.

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de néoplasie solide ?

- Le RCP du tofacitinib précise dans les précautions d'emploi que les risques et les bénéfices du traitement doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne autre que la NMSC. Pour les cancers cutanés non mélanomes, des examens périodiques de la peau sont recommandés. L'effet du tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu ⁽⁷⁾.
Le RCP du baricitinib signale également les néoplasies solides dans ses précautions d'emploi et indique que les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au baricitinib. Pour les cancers cutanés non mélanomes, des examens périodiques de la peau sont recommandés. L'effet du baricitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu ⁽¹⁵⁾.
- Pour le moment, il n'existe aucune recommandation des sociétés savantes concernant le recours aux JAKi chez les patients avec antécédent de néoplasie. Seule la société suisse de rhumatologie signale dans ses précautions, que la décision de mise sous JAKi en cas d'antécédent de néoplasie doit se faire après discussion collégiale.

En pratique, en l'absence de donnée validée et en attente d'un recul plus important, l'attitude suivante est proposée :

- **En cas de néoplasie solide de moins de 5 ans** ou de néoplasie solide avec exérèse incomplète ou haut risque de micro-métastase, en l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation des JAKi doit être évitée. Cette recommandation découle des études dans lesquelles étaient exclus tous les patients avec cancer ou antécédent de cancer sans délai (sauf les cancers traités de façon satisfaisante ou réséqués de type carcinome basocellulaire non métastatique, carcinome cellulaire squameux de la peau, carcinome cervical *in situ*).

- **Pour les cancers considérés comme guéris avec un recul de plus de 5 ans** avec exérèse considérée comme complète et faible risque de micro-métastase, il n'y a pas de contre-indication formelle, mais la décision d'initier le traitement par JAKi sera discutée au cas par cas avec le oncologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient.
Pour les cancers cutanés non-mélanomes, le délai de 5 ans paraît excessif. Celui-ci devra être discuté avec le dermatologue ou le oncologue qui a pris en charge le patient.
- Le choix de l'introduction ou de la réintroduction d'un JAKi dépendra de nombreux facteurs : le type de cancer, le traitement, l'avis du oncologue sur le pronostic du cancer, l'activité et la sévérité de la PR, l'avis du patient, en prenant également en compte les alternatives thérapeutiques. Le délai de 5 ans est théorique sur la base du risque de récurrence du cancer.

Conduite à tenir en cas de suspicion/découverte de cancer sous traitement par JAKi ?

- Arrêter le traitement par JAKi
- Arrêter les autres traitements immunosuppresseurs éventuels
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et l'extension de la néoplasie en cause
- Mettre en place une stratégie anti-cancéreuse adaptée en collaboration avec l'équipe d'oncologues
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance :
<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

Références

1. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
2. Seror R, Mariette X. Malignancy and the Risks of Biologic Therapies: Current Status. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:43-64.
3. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.
4. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):e2.
5. Kim MS, Lee WS, Jeong J et al. Induction of metastatic potential by TrkB via activation of IL6/JAK2/STAT3 and PI3K/AKT signaling in breast cancer. *Oncotarget* 2015;6:40158-71.
6. Marotta LLC, Almendro V, Marusyk A et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+CD24- stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest* 2011;121:2723-35.

7. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeljanz® , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_fr.pdf.
8. Carfagna M, Cannady E, Ryan T et al. Carcinogenicity assessment of baricitinib in Tg.rasH2 mice and Sprague-Dawley (CrI:CD) rats. Regul Toxicol Pharmacol 2017 Dec 1. [Epub ahead of print]
9. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. Pharmacol Res 2016;111:784-803.
10. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017;76:1253-62.
11. Curtis JR, Lee EB, Martin G et al. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. Clin Exp Rheumatol 2017;35:614-622.
12. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. Ann Rheum Dis 2016;75:831-41.
13. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis [abstract 511]. Arthritis Rheumatol 2017;69(suppl 10).
14. EMA Assessment Report Baricitinib (Olumiant®). 15 December 2016.
15. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_fr.pdf