

6

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 sécukinumab ?

● Risque de néoplasie solide et psoriasis, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite

- La question d'un risque intrinsèque de néoplasie solide au cours des maladies inflammatoires est cruciale afin d'évaluer l'impact potentiel des traitements sur le risque de néoplasie.
- Plusieurs études d'envergure ont été réalisées chez les patients atteints de psoriasis incluant une étude cas-contrôles anglaises incluant près de 200.000 patients atteints de psoriasis ⁽¹⁾ et une revue de la littérature associée à une méta-analyse ⁽²⁾. Un sur-risque de cancer solide incluant le tractus aéro-digestif supérieur, les voies urinaires, le foie et les affections cutanées non mélanomes (carcinomes épidermoïdes) existe. Néanmoins, il est difficile de démêler ce qui revient au psoriasis et ce qui est lié aux traitements (puvathérapie, immunosuppresseurs) et au terrain (alcool, tabac).
- Les données de la littérature concernant le risque de néoplasie solide au cours du rhumatisme psoriasique sont limitées mais il ne semble pas exister de sur-risque en dehors d'un doute avec le cancer du sein ^(3, 4).
- Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de néoplasie chez les patients atteints de SpA ^(5, 6). Une diminution de l'incidence de cancer colique a même été relevée posant la question d'un effet protecteur des AINS.

● Risque de néoplasie sous sécukinumab

- Le sécukinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-17A. Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité comme le TNF- α ou l'IL-17. Les données fondamentales sur le rôle de l'IL-17 dans l'immunité anti-tumorale sont conflictuelles ^(7, 8).
- Quelques études sont en faveur d'un rôle anti-tumoral de l'IL-17 notamment via l'activation de l'immunité cellulaire antitumorale (LT, NK) ou par l'inhibition de l'angiogenèse. Cependant, la majorité des travaux va dans le sens d'un rôle pro-tumoral de l'IL-17 via 5 mécanismes :
 - Attraction de cellules régulatrices (inhibitrice de la réponse anti-tumorale) dans l'environnement de la tumeur ;
 - Maintien d'un environnement pro-inflammatoire ;
 - Stimulation de la prolifération tumorale ;
 - Promotion de la survie des cellules tumorales ;
 - Effet pro-angiogénique.

Ainsi, l'inhibition de l'IL-17 pourrait s'avérer intéressante dans le traitement du cancer avec des données positives dans des modèles murins. Mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme, pour lequel on ne dispose que de données descriptives montrant que l'IL-17 peut être un marqueur pronostique dans plusieurs cancers solides (sein, œsophage, myélome) ⁽⁹⁾.

- Dans le développement préclinique du sécukinumab, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation de risque de néoplasie solide :
 - Une analyse poolée de 10 essais de phase II et III dans le psoriasis a récemment été publiée ⁽¹⁰⁾. Cela représentait 3.993 patients dont 3.430 sous sécukinumab pour un total de 2.725 patient-années (PA). Dans cette étude, l'incidence de néoplasie solide hors cancers cutanés non mélanomes était identique chez les patients sous sécukinumab comparés à ce qui est attendu dans la population générale (taux d'incidence de 0,48 pour 100 PA). Le taux d'incidence de cancers cutanés non mélanome sous sécukinumab était également de 0,48 pour 100 PA, comparable aux taux observés sous anti-TNF ou sous ustékinumab.
 - Dans les études pivot FUTURE 1 et 2 au cours dans le rhumatisme psoriasique, il n'a pas été observé de sur-risque de néoplasie solide ^(11, 12).
 - Dans l'extension de suivi sur 2 ans de l'étude FUTURE-1, il a été retrouvé un taux d'incidence de 0,6 pour 100 PA, comparable à ce qui est attendu dans cette population ⁽¹³⁾.
 - Dans les études MEASURE 1 et 2 chez les patients atteints de SpA, il n'a pas été détecté de sur-risque de néoplasie solide avec des taux d'incidence de 0,5 pour 100 PA ^(14, 15). Néanmoins, comme cela est toujours fait dans les essais de développement, les patients avec antécédent de néoplasie récente (<5 ans) étaient exclus des essais contrôlés.
- La détection d'un sur-risque de néoplasie solide nécessite un suivi au long cours que ne permettent pas les essais thérapeutiques. Seuls les registres mis en place et les données de la vraie vie peuvent apporter une réponse fiable. Ces recueils sont en cours, notamment à la demande de l'EMA au niveau européen.

Au total, au vu des données issues des études pivot, il ne semble pas y avoir sous sécukinumab d'augmentation de l'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées avec un recul pour l'instant de 5 ans.

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

- Le RCP du sécukinumab ne fait état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation du sécukinumab chez les patients aux antécédents de néoplasie solide ⁽¹⁶⁾.
- Il n'existe aucune recommandation des sociétés savantes pour le moment concernant le recours au sécukinumab chez les patients avec antécédent de néoplasie.

En pratique, en l'absence de donnée validée et en attente des données de registres et d'un recul plus important, on propose l'attitude suivante :

- **En cas de néoplasie solide avec exérèse incomplète ou haut risque de micro-métastase**, en l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation du sécukinumab est à éviter. Dans des situations exceptionnelles, cette utilisation pourra être discutée.

- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de moins de 5 ans** (découlant du critère d'exclusion des essais contrôlés), si l'activité de la maladie nécessite un traitement par sécukinumab, le risque de récurrence et la possibilité de reprendre le traitement seront discutés avec les oncologues.

- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de plus de 5 ans**, pas de contre-indication formelle. La décision d'initier le traitement par sécukinumab sera discutée au cas par cas avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient, notamment si exérèse considérée comme incomplète et risque notable de micro-métastase.

- **Pour les carcinomes cutanés basocellulaires dont l'exérèse a été complète**, le traitement par sécukinumab pourra être initié.

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

- Arrêter le traitement par sécukinumab
- Arrêter les autres traitements immunosuppresseurs éventuels
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et l'extension de la néoplasie en cause
- Envisager une stratégie anti-cancéreuse adaptée
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance.

Références

1. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol* 2016;152:282-90.
2. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 3:36-46.
3. Rohekar S, Tom BD, Hassa A et al. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:82-7.
4. Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. *Clin Rheumatol* 2016;35:2603-7.
5. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1185-8.
6. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthorg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, Feltelius N, Hetland ML, Askling J; ARTIS Study Group, For the DANBIO Study Group. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:105-111.

7. Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:248-56.
8. Kryczek I, Wei S, Szeliga W et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. *Blood* 2009;114:357-9.
9. Cochaud S, Giustiniani J, Thomas C et al. IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Scientific Reports* 2013;3:3456.
10. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98.e4.
11. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46.
12. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpofu S; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
13. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, Geusens P, Wang Z, Pricop L, Mpofu S; FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:347-355.
14. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B; MEASURE 1 Study Group. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* 2017 May 15. [Epub ahead of print]
15. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, Readie A, Richards HB, Porter B; Measure 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1020-29.
16. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.