

# 6

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'ustékinumab, indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et du rhumatisme psoriasique, est un anticorps monoclonal humain qui bloque la sous-unité p40, commune aux cytokines IL-12 et IL-23.

Du fait d'un recul plus long (presque 10 ans), les données de tolérance sur la molécule sont plus importantes dans le cadre du psoriasis.

### Rôle de l'axe IL12/IL23 dans la défense anti-tumorale

Les données fondamentales sur les actions respectives de l'IL-12 et de l'IL-23 dans l'immunité anti-tumorale et la tumorigénèse suggèrent des activités globalement opposées pour ces deux cytokines. Ces données sont cependant divergentes et leur pertinence clinique reste inconnue ce qui ne permet pas de les utiliser comme base solide pour des recommandations chez l'homme.

### Risque de cancer solide chez les patients atteints de psoriasis en plaques ou de rhumatisme psoriasique

● Une étude cas-contrôles a été conduite à partir de la base de données anglaise baptisée « The Health Improvement Network (THIN) » et renseignée par les médecins généralistes de 2002 à 2014 <sup>(1)</sup>.

Ce recueil prospectif a permis de former 3 groupes constitués de sujets-contrôles (n=937 716), de patients atteints de psoriasis mineur (n=186 070) ou de psoriasis modéré à sévère (n=12 290). La notion de sévérité du psoriasis était liée au fait de recevoir un traitement immunosuppresseur (le plus prescrit étant le MTX (69,4%)) et/ou d'avoir recours à la photothérapie. Le temps de suivi moyen était d'un peu plus de 6 ans.

Cette étude, qui a pris en compte les autres facteurs de risque de cancer que sont le tabagisme, l'éthylisme chronique, le surpoids, montre qu'il y a un risque accru de cancer du poumon et de lymphome dans cette population de recrutement communautaire, ce qui n'est pas le cas pour les cancers du sein, du colon ou de la prostate. Il y a également un sur-risque de tumeurs cutanées autres que le mélanome. Celui-ci est plus marqué en cas d'antécédent de photothérapie.

Ces données sont conformes à celles rapportées par d'autres équipes <sup>(2)</sup>.

- Une revue systématique et une méta-analyse ont montré que :
  - 1) le sur-risque de cancers cutanés autres que le mélanome et notamment celui de carcinome épidermoïde est plus marqué chez les patients ayant été exposé à la PUVA, à la ciclosporine et peut-être au méthotrexate ;

2) il existe une faible élévation du risque de cancers solides, en lien avec les comorbidités tabagique et alcoolique, incluant les cancers des voies respiratoires, des voies aéro-digestives supérieures et des voies urinaires <sup>(3)</sup>.

• **Globalement, le risque de cancer solide apparaît faible en cas de psoriasis. Il faut cependant distinguer les cancers cutanés et notamment les carcinomes épidermoïdes pour lesquels ce risque est plus élevé que pour les autres cancers solides.** Il est difficile de faire la part des choses entre le rôle respectif de l'activité de la maladie, des traitements immunosuppresseurs (ciclosporine, PUVA,...) et celui des comorbidités associées à la maladie (tabac, alcoolisme).

• **Dans le rhumatisme psoriasique, le risque global de cancer ne semble pas différer de celui observé dans la population générale,** à l'exception du cancer du sein dont l'incidence semble plus élevée <sup>(4, 5)</sup>.

### Risque de cancer solide sous traitement par ustékinumab

Les données existent principalement dans le cadre du psoriasis en plaques, à la fois à partir des études pivots (phase contrôlées et d'extension) et de plusieurs registres.

● **Données issues des études contrôlées et non contrôlées dans le psoriasis**

Une méta-analyse, réalisée à partir de 6 études contrôlées contre placebo, révèle que l'ustékinumab à la dose de 90 mg n'augmente pas l'incidence des tumeurs par rapport au placebo. Il n'y a pas non plus de différence significative entre les 2 doses évaluées (45 mg versus 90 mg) <sup>(6)</sup>.

Les informations les plus intéressantes sont apportées par les phases contrôlées et non contrôlées des études de phase II et III (PHOENIX I (versus placebo), PHOENIX II (versus placebo) et ACCEPT (versus étanercept) puisque le recul est désormais d'au moins 5 ans <sup>(7)</sup>. 3117 patients ont été traités par ustékinumab (45 ou 90 mg) et 732 ont reçu un placebo. Parmi ces patients, 27,5% d'entre eux étaient aussi atteints d'un rhumatisme psoriasique. La durée d'exposition était de 8998 patients-année, soit au moins 4 ans de traitement chez 1482 patients et au moins 5 ans chez 838 malades.

▷ **S'agissant des tumeurs cutanées non mélanome,** il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence au fil du temps, ni de différence entre les 2 doses (0,64/100 PA sous 45 mg versus 0,44/100 PA sous 90 mg d'ustékinumab). Ce taux d'incidence est plus faible que celui observé sous anti-TNF (0,70-1,17/100 PA) dans la même indication. Par ailleurs, le ratio carcinome basocellulaire/carcinome épidermoïde de 4 : 1 est en adéquation avec celui observé chez les sujets immunocompétents.

▷ **Concernant les autres tumeurs,** il n'y avait pas de tendance à une augmentation de l'incidence des cancers solides sur la période de suivi de 5 ans. Les

taux d'incidence étaient comparables dans les groupes recevant 45 et 90 mg (0,59/100PA versus 0,61/100 PA). Ils sont superposables à ceux rapportés sous anti-TNF dans le psoriasis (0,54-0,72/100 PA).

Le taux de cancers sous ustékinumab est semblable à celui attendu dans la population générale américaine puisque le ratio d'incidence standardisé (SIR) est de 0,98 (IC 95% : 0,74-1,29). Si l'on se réfère aux cancers les plus fréquemment rapportés, les SIR étaient les suivants :

- 1,21 (0,66-2,04) pour le cancer de la prostate
- 1,42 (0,52-3,09) pour le mélanome
- 0,99 (0,32-2,31) pour le cancer colorectal
- 0,62 (0,17-1,58) pour le cancer du sein
- 0,80 (0,10-2,91) pour le lymphome (2 cas dont 1 lymphome T cutané pré-existant et diagnostiqué à tort comme psoriasis).

#### ● **Données issues des études cliniques dans le rhumatisme psoriasique**

Les données provenant des études pivots de phase II (C0743T10) et de phase III (PSUMMIT 1 et 2) portant sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique sont pour l'instant limitées. Quatre cas de tumeurs ont été colligés après 108 semaines de suivi. Si l'on se réfère au RCP <sup>(8)</sup> qui intègre ces données, les taux d'incidence restent inchangés. Avec une exposition de 9830 PA, le taux d'incidence des tumeurs malignes est de 0,56/100 PA en excluant les cancers cutanés autres que le mélanome dont le taux d'incidence est de 0,50/100 PA de suivi. Quant au SIR, celui-ci est de 0,92 (0,69-1,20) lorsque celui-ci est ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie.

#### ● **Données issues des registres**

Le taux de maintien thérapeutique de l'ustékinumab apparaît supérieur à celui des anti-TNF (infliximab, étanercept, adalimumab) lorsque la molécule est utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne dans le registre anglais BADBIR (*British Association of Dermatologists Biologic Intervention Register*) portant sur 3 523 patients atteints de psoriasis, naïfs de biothérapie, mais aussi quelle que soit la ligne de biothérapie dans le plus vaste registre international de psoriasis baptisé PSOLAR (*Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*) incluant 12 093 patients (soit une exposition de 40 388 PA) <sup>(9, 10)</sup> dont 35% étaient atteints d'un rhumatisme psoriasique.

Ces registres ainsi que le registre allemand PsoBest n'ont pas révélé de signes d'alerte. En effet, le taux d'incidence des tumeurs a été estimé à 0,68/100 PA sous ustékinumab dans le registre PSOLAR et à 0,49/100 PA sous agent biologique (908 patients ; 3442 PA), sans différence entre les molécules, dans le registre PsoBest dans lequel le taux d'incidence est comparable sous traitement conventionnel (0,46/100 PA) <sup>(11, 12)</sup>. Il en est de même pour les tumeurs cutanées autres que le mélanome.

Enfin, dans une étude rétrospective bicentrique canadienne portant sur 398 patients dont 151 sont atteints d'un rhumatisme psoriasique, le taux d'incidence des cancers sous ustékinumab était équivalent à celui de l'étanercept (0,28/100 PA versus 0,23/100 PA) sur une période de suivi de 2 ans <sup>(13)</sup>.

Au total, au vu des données issues des études pivotales et des registres, **il ne semble pas y avoir d'augmentation de l'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées sous ustékinumab** avec un recul de 5 ans, ni de tendance à l'inversion du ratio carcinome basocellulaire/carcinome épidermoïde.

### Que faire avant la mise en route du traitement en cas d'antécédent de cancer ?

**Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les risques sous ustékinumab chez les patients ayant un antécédent récent ou ancien de cancer.**

Lors de la dernière évaluation réalisée à partir des données du registre PSOLAR portant sur la période 2007-2014, 4364 patients ont été exposés à l'ustékinumab. La durée médiane de suivi était de 3,3 ans. Des antécédents de cancer solide et de tumeur cutanée (mélanome, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, autre tumeur) avaient été relevés chez respectivement 2,6% et 4,8% des malades ; cette proportion était à peu près équivalente dans les autres groupes traités par infliximab, un autre agent biologique, par un immunosuppresseur classique. Le taux d'incidence cumulée de cancer était moindre sous ustékinumab (0,48/100 PA) que sous infliximab (0,79/100 PA), un autre biologique (0,73/100 PA) ou un DMARD conventionnel (0,84/100 PA). Il est à noter que 87,9% des patients sous ustékinumab avaient déjà reçu un agent biologique.

Les 2 facteurs de risque de cancer étaient représentés par l'âge des patients et l'existence d'un ATCD carcinologique sur l'ensemble de la file active <sup>(11, 14)</sup>. Dans l'état actuel des choses, il n'y a pas eu de sous-analyse par molécule, ni d'analyse comparative entre les groupes de patients ayant eu ou non un antécédent carcinologique.

Les recommandations des sociétés savantes (ACR, SFR, EULAR, NICE, Cochrane) sur ce point sont très limitées. Les dernières recommandations de l'EULAR n'abordent pas ce cas de figure <sup>(15)</sup>.

Les recommandations Européennes EADV/EDF <sup>(16)</sup> précisent que :

- Une discussion collégiale de la décision d'introduire un traitement immunosuppresseur est recommandée chez chaque patient psoriasique présentant ou ayant présenté un cancer dans les 5 ans écoulés.
- Cette discussion doit tenir compte pour le cancer de son type, son stade, son risque de récurrence et pour le psoriasis de son impact chez ce patient
- Pour des cancers de relativement bon pronostic, quand les poussées de psoriasis ne peuvent être contrôlées par les autres traitements, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur peut être envisagé, en privilégiant le MTX.

Ces recommandations, extrapolables au rhumatisme psoriasique, n'abordent pas le cas spécifique de chaque biomédicament. L'attitude proposée ne peut découler que d'éléments provenant des études pré-cliniques, des données de tolérance des études pivots et des registres dont le recul reste pour l'instant limité à 5 ans, et à un moindre degré des connaissances fondamentales sur le mécanisme d'action de

la molécule.

Une réflexion au cas par cas avec l'oncologue ou le spécialiste d'organe peut être envisagée s'il s'agit d'un antécédent de tumeur plus localisée, présumée guérie, ou de bon pronostic, dans la mesure où les études pivots et observationnelles ne suggèrent pas d'augmentation de l'incidence des néoplasies sous ustékinumab à moyen terme.

La décision sera donc prise en tenant compte des antécédents familiaux de cancer, des facteurs de risque du patient (âge, susceptibilité génétique, immunosuppresseurs reçus,...), de la nature et du degré d'extension de la néoplasie développée par le patient mais aussi de l'activité de la maladie, de son impact sur le patient, des alternatives envisageables.

**Au total :**

- Pour les carcinomes cutanés basocellulaires et pour les carcinomes épidermoïdes du Groupe 1 (faible risque), dont l'exérèse a été complète :
  - le traitement pourra **être initié OU maintenu**.

- **Pour les carcinomes épidermoïdes du Groupe 2 (à risque significatif) :**
  - **la décision d'initier ou de maintenir le traitement sera discuté au cas par cas avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient (RCP).**

- Pour les cancers localisés dont l'exérèse a été complète (sans risque de métastase ou de micro-métastase) :
  - En accord avec les recommandations Européenne sur le psoriasis, **le recours à l'ustékinumab sera discuté au cas par cas avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge** le patient (RCP) ; il n'y a pas de délai consensuel pour l'introduction de la biothérapie par rapport à la date de guérison.

- Pour les tumeurs considérées comme guéries mais à haut risque de micrométastases comme le mélanome ou le cancer du sein :
  - En accord avec les recommandations Européenne sur le psoriasis, **le recours à l'ustékinumab sera discuté au cas par cas avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge** le patient (RCP); il n'y a pas de délai consensuel pour l'introduction de la biothérapie par rapport à la date de guérison.

- Pour les cancers dont le traitement n'a pas pu être complet, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou métastatique :
  - **En l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation de l'ustékinumab est à éviter. Dans des situations exceptionnelles, cette utilisation pourra être discutée en RCP.**

Dans tous les cas, la surveillance sera adaptée au profil de risque du patient pour chaque type de cancer. Pour les cancers cutanés, les facteurs pris en compte pour établir la fréquence de cette surveillance seront notamment le phototype, le niveau d'héliodermie, un traitement préalable par CyA, PUVA, des ATCD de carcinome ou de mélanome).

## Conduite à tenir en cas de découverte d'un cancer sous traitement par ustékinumab

- **La découverte d'un cancer sous traitement justifie :**
  - **l'arrêt de l'ustékinumab**
    - la modification du traitement de fond du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique en cas d'immunosuppresseur associé (MTX, léflunomide, ciclosporine...), car ce dernier devra être interrompu en règle pendant la période de traitement du cancer
    - la déclaration de l'événement à la pharmacovigilance.
- **La reprise de la molécule sera discutée au cas par cas à distance de la guérison présumée**, en fonction de la nature de la tumeur, de son degré d'extension, du risque de récurrence, des facteurs de risque du patient...

Pour les **tumeurs cutanées** :

- **la réintroduction de l'ustékinumab sera discutée au cas par cas avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge** le patient.

## Situations particulières

Il n'y a pas de données concernant les effets de l'ustékinumab en cas de lésions pré-cancéreuses (dysplasie cervicale utérine viro-induite...) ou de facteurs de risque néoplasique (polypose colique...) personnels ou familiaux.

## 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. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-9.
3. 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.
4. Rohekar S, Tom BD, Hassa A et al. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:82-7.
5. 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.
6. Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29:131-8.
7. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-54.

8. Résumé des Caractéristiques Produit Stelara® .
9. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:2632-40.
10. Menter A, Papp KA, Gooderham M et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1148-58.
11. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-14.
12. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015;307:875-83.
13. Kim WB, Marinas JE, Qiang J et al. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:237-41.
14. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1441-8.
15. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490-8.
16. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.