

Alefacept (Amevive®) mod moderat til svær psoriasis

2. ÅRGANG - NUMMER 3 - OKTOBER 2003

Sammenfatning

- *Alefacept er et nyt biologisk lægemiddel produceret til behandling af patienter med moderat til svær psoriasis, hvor de nuværende behandlingsmuligheder er UV-lys, lokal eller systemisk medikamentel behandling eller klimabehandling.*
- *Et stort internationalt multicenter fase III-forsøg, hvor mere end 1000 patienter var inkluderet, viste signifikante forbedringer af psoriasis efter enten intravenøs eller intramuskulær injektion af alefacept i forhold til placebogruppen.*
- *Alefacept reducerer antallet af cirkulerende CD4+T-lymfocytter, men der fandtes ingen relation mellem lav CD4+T-tal og infektioner.*
- *Livskvaliteten, der er nedsat hos psoriasispatienter, bedres ved behandling med alefacept.*
- *Alefacept har med sin virkning og sine tilsyneladende få bivirkninger potentiale til at blive en del af psoriasisbehandlingen. En hindring i udbredelsen kan blive prisen.*

Sygdommen og patientgrundlaget

Psoriasis er en inflammatorisk hudsygdom karakteriseret ved symmetriske, velafgrænsede erythematøse plaques dækket af et flerlaget sølvglinsende skællag. Omkring 120.000 danskere lider af psoriasis, heraf omkring 45.000, der har psoriasis i moderat til svær grad [1]. Der er flere undertyper af sygdommen, men plaque-psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (90%). 5-10% af patienterne udvikler psoriasisgigt i væsentlig grad [2]. Omkring 9.000 danskere har således både psoriasis og psoriasisgigt. Hyppigheden tiltager med alderen. Mænd og kvinder er ligeligt angrebne. Mange patienter med plaque-psoriasis har en forholdsvis mild sygdom, som dækker mindre hudområder. Patientgruppen med moderat (ca. 35%) til svær psoriasis (ca. 6%) [3] har en væsentlig påvirkning af livskvaliteten, som skyldes dels smerter og kløe, dels begrænsede muligheder for at bevæge sig pga. psoriasis i områder nær leddene. Der er også væsentlige psykiske bivirkninger forbundet med moderat til svær psoriasis pga. ændret udseende og begrænsninger i sociale relationer.

Nuværende behandling

Der findes ingen helbredende behandling for psoriasis. Behandlingsvalget afhænger af sværhedsgraden. Til lettere former af plaque-psoriasis påsmøres lokalt en D-vitamin-analog, steroid eller en kombination heraf. Moderat til svær psoriasis kan behandles med forskellige former for ultraviolet (UV-lys), og såvel smalspektret UVB som PUVA (psoralen og UVA) er effektive. Patienter med moderat til svær psoriasis kan have glæde af klimabehandling, specielt ved Det Døde Hav. Ved svære tilfælde af psoriasis kan det være indiceret at give tabletbehandling i form af methotrexat en gang ugentlig, retinoider (A-vitaminderivat) eller cyclosporin.

Et mindre antal patienter, som ikke tolererer eller ikke har tilstrækkelig effekt af ovennævnte behandlinger, kan i et vist omfang behandles ambulantly eller under indlæggelse med stenkulstjære.

Med de nuværende lægemidler vil patienter med moderat til svær psoriasis almindeligvis have kronisk aktiv psoriasis. Lokalbehandlingerne giver typisk kun inkomplette forbedringer og kræver vedligeholdelsesbehandling for at fastholde bedringen. Fuldstændig afglatning af moderat til svær psoriasis kan ses efter klimabehandling, smalspektret UVB-, PUVA- og tjærebehandling. Forbedringen vil typisk vare i 3-6 måneder. Patienter med moderat til svær psoriasis kan få reduceret deres sygdomsaktivitet med de beskrevne systemiske lægemidler, men disse har alle potentielle toksiske systemiske bivirkninger, hvilket almindeligvis vil betyde, at man ikke kan anvende en dosis, som giver komplet bedring. Lysbehandlinger øger risikoen for hudkræft, og kumuleret dosis må begrænses på grund af denne risiko.

Der er således stort behov for nye behandlinger af psoriasis, ideelt kurative, men også lægemidler, der er i stand til at fremkalde såvel komplette som delvise forbedringer, evt. i kombination med allerede kendte behandlinger.

Ny behandling

Alefacept (Amevive®), der den 31. januar 2003 blev godkendt i USA af FDA, er det første biologiske lægemiddel, til behandling af voksne patienter med moderat til svær kronisk psoriasis som alternativ til ultraviolet lysterapi og/eller anden systemisk terapi [4]. Behandlingen med alefacept gives i form af en ugentlig indsprøjtning intramuskulært (i.m.) eller intravenøst (i.v.) i 12 uger efterfulgt af en behandlingspause på minimum 12 uger. Herefter kan behandlingen gentages [4].

Virkningsmekanismen er selektivt at ramme de T-celler, der er ansvarlige for sygdommen, uden at hæmme hele immunsystemet. Alefacept er et fusionsprotein af leukocyt-funktions-associeret antigen (LFA-3) og IgG med to virkningsmekanismer. Alefacept binder sig til CD2, der er opreguleret på T-memory-celler, og forhindrer derved binding til LFA-3, hvilket bevirker at T-memory-cellerne ikke kan aktiveres og formeres. Derudover kan alefacept, som er bundet til CD2 på T-cellerne, krydsbinde T-cellerne til CD16-receptoren, der findes på Natural Killer-celler eller monocytter, hvilket fører til apoptose (programmeret celledød) af T-cellerne [5,6]. Der er ikke registreret bivirkninger i samme grad som ved traditionel behandling [4].

Anvendelse i Danmark

Lægemidlet er endnu ikke godkendt i Danmark, men har været anvendt i forsøg i begrænset omfang [7].

Evidens

De kliniske fase III-forsøg, der ligger til grund for den amerikanske godkendelse af alefacept, har omfattet godt 1.000 patienter [8], hvoraf 20 har været behandlet i Danmark [7]. Behandlingen har været givet såvel i.m. som i.v. i 12 uger. Effekten af behandlingen måles på reduktionen i det såkaldte PASI-indeks (Psoriasis Area and Severity Index), som er et mål for sværhedsgraden og udbredelsen af psoriasis [6].

I et fase II-forsøg, hvori der indgik 229 patienter fordelt på fire grupper, blev alefacept givet intravenøst en gang ugentlig i 12 uger, og forsøget gav følgende resultater [5]:

To uger efter behandlingsophør havde 36% af de patienter, der fik 0,025 mg/kg legemsvægt alefacept, 60% af dem, der fik 0,075 mg/kg og 56% af dem, der fik 0,150 mg/kg en reduktion på mindst 50% i PASI-indeks mod 27% i placebogruppen. Henholdsvis 21, 33 og 31% af patienterne havde en reduktion på mindst 75% i PASI-indeks mod 10% i placebogruppen. Tolv uger efter behandlingsophør havde henholdsvis 47, 63 og 42% en reduktion på mindst 50% sammenlignet med 32% i placebogruppen, og henholdsvis 33, 31 og 19% havde en reduktion på mindst 75% i PASI-indeks sammenlignet med 11% i placebogruppen [5].

Alefacept blev undersøgt for effektivitet og bivirkninger i randomiserede fase III-forsøg, hvori godt 1.000 patienter med moderat til svær psoriasis indgik [8,9]. Behandlingen blev givet enten som en enkelt kur af 12 ugers varighed med

alefacept i.m. eller som en eller to kure med alefacept i.v. ligeledes i 12 uger. Ved begge behandlingsmetoder havde signifikant flere patienter, der fik enten 7,5 mg i.v. eller 15 mg i.m., opnået en reduktion i PASI-indeks på 75% eller mere i forhold til de patienter, der modtog placebo [9]. Blandt patienter, der modtog to i.v.-kure med alefacept, havde 71% opnået en reduktion på 50% eller mere i PASI-indeks, og 40% en reduktion på 75% eller mere i PASI-indeks [6]. Den gennemsnitlige effekt har for begge behandlingsmetoder (i.v. og i.m.) været af en varighed på otte måneder [6,10].

Behandlingen af svær psoriasis er traditionelt belastet af høj risiko for bivirkninger. Registrerede bivirkninger under afprøvningerne med alefacept var: ondt i halsen, svimmelhed, hoste, kvalme, kløe, muskelsmerter, kulderystelser og injektionssmerter og -betændelse [5,6,11,12]. Patienter, der fik to kure, havde færre bivirkninger under anden kur [13]. Generelt blev alefacept tolereret godt, men der var flere injektionsrelaterede bivirkninger hos patienter, der fik alefacept, i forhold til dem, der fik injiceret placebo, men ingen så alvorlige, at de pågældende måtte udgå af forsøget [11,14]. Alefacept reducerer lymfocytallet og derfor bør T-celle-niveaue kontrolleres regelmæssigt under den 12 uger lange behandlingsperiode [5,6]. Faldet i antallet af CD4+T-lymfocytter viste sig at være dosisafhængigt [14]. Der fandtes dog ingen forbindelse mellem et lavt CD4+T-celle-tal (<250 celler/ μ l) og infektioner [11,13,14].

Alefacept blev i samme forsøg undersøgt for forbedringer i livskvalitet. 507 patienter, der fik alefacept i.m., deltog. Livskvaliteten blev målt med Dermatology Life Quality Index (DLQI) [15]. Resultatet viste, at alefacept gav signifikant bedre DLQI-score end placebo ($P < 0,001$). Tidligere er livskvaliteten blevet undersøgt i et fase II-forsøg hos patienter, der fik alefacept i.v., hvor tilsvarende forbedringer blev registreret [16].

Alefacept er i et forsøg med et meget lille patientantal (11) undersøgt for virkning ved psoriasisigt. Resultatet er foreneligt med hypotesen om T-lymfocytcellens rolle ved psoriasisigt, da der påvistes en reduktion i antallet af disse [17].

Andre lægemidler undervejs

Andre biologiske lægemidler til behandling af psoriasis er under udvikling. Immunmodulatorerne infliximab og etaner-

cept afprøves i kliniske forsøg [18,19]. Et andet lægemiddel, der netop er blevet anbefalet til godkendelse i FDA, er efalizumab, et anti-CD11a rekombineret humant monoklonalt antistof [20]. Resultaterne fra et studie med 20 patienter, der fik interleukin-4 (IL-4), viste, at IL-4 kan have potentiale til reducere af symptomerne ved psoriasis [21].

Omkostninger

Den anbefalede behandling med alefacept er en ugentlig behandling med enten 7,5 mg i.v. eller 15 mg i.m. i 12 uger. Gentagelse af behandlingen kan finde sted efter mindst 12 ugers pause. En 12 ugers behandling koster i USA mellem US\$ 7.000 og 10.000 afhængig af dosis [4]. I Danmark ansås behandlingen at ville koste omkring 100.000 kr. [2] og må forventes hovedsageligt at finde sted på specialafdeling [22]. Ud over det ugentlige besøg for behandling vil der også være behov for løbende monitorering af patientens T-lymfocytter. Udgifterne til dette er dog begrænsede i forhold til udgiften til lægemidlet.

Implementeringsaspekter

Som følge af bivirkningsproblematikken ved de traditionelle behandlingsmetoder anvendes en strategi baseret på vekslende behandlinger. Alefacept har med sin virkning og tilsyneladende få bivirkninger potentiale til at blive en del af behandlingstilbuddet [4]. Prisen bliver formentlig et vigtigt aspekt for vurdering af, hvorvidt alefacept skal indgå i kommende behandling, og vil få betydning for hvem, der vil få behandlingen tilbudt.

Referencer

1. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Dermato-Venereologica* 1981;61(4):344-346.
2. Personlig kommunikation med professor, dr.med. K. Kragballe, Marselisborg Hospital, DK.
3. Hellgren L. Psoriasis : the prevalence in sex, age and occupational groups in total populations in Sweden : morphology, inheritance and association with other skin and rheumatic diseases. Stockholm: Almqvist & Wiksell; 1967.
4. Shukla VK. Alefacept: Potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. *Issues in Emerging Health Technologies, CCOHTA* 2003 april(45).
5. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *New England Journal of Medicine* 2001;345(4):248-55.
6. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;47(6):821-833.
7. Danmarks Psoriasis Forening. Se: <http://www.psoriasis.dk>.
8. Marzella L, Papadopoulos E, Wang C. Briefing document. Biologic license application STN BL 125036/0 for alefacept for treatment of chronic plaque psoriasis [memorandum]. 2002. Se: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3865B1_02_FDA.pdf.
9. Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 2002 Nov;105(2):105-116.
10. Lebwohl MG, Gordon KB. The latest evidence-based data on psoriasis. 2003. Se: <http://www.webhealthsearch.com/reports.asp?id-report=191&fn=bgn-47-ips-03-x-6-19>.
11. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Archives of Dermatology* 2003 Jun;139(6):719-727.
12. Christophers E. Targeting T-cell subsets to achieve remission. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2003 Jul;17 Suppl 2:6-11.
13. Krueger GG. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2003 Jul;17 Suppl 2:17-24.
14. Ortonne JP. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intramuscular administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2003 Jul;17 Suppl 2:12-16.
15. Finlay AY, Salek MS, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic Plaque Psoriasis. *Dermatology* 2003;206:307-315.
16. Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis: Results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *American Journal of Clinical Dermatology* 2003;4(2):131-139.
17. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, Goedkoop AY, Smeets TJ, de Rie MA, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002 Oct;46(10):2776-2784.
18. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *The Lancet* 2001 June 9;357:1842-47.
19. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet* 2000 July 29;356:385-90.
20. National Health Service, Drug infozone. FDA Advisory Committee recommend approval of efalizumab (Raptiva®) for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Se: <http://www.drug-infozone.nhs.uk/Record%20Viewing/vR.aspx?id=520990>. 2003-09-10.
21. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nature medicine* 2003 Jan;9(1):40-46.
22. Personlig kommunikation med overlæge, dr.med. F. Grønhøj Larsen, Hørsholm Sygehus.