



numéro 45  
avril 2003

### L'alefacept, une nouvelle option potentielle dans le traitement médicamenteux du psoriasis modéré à grave

#### Sommaire

- ✓ **L'alefacept, nouveau produit issu du génie génétique, est conçu pour le traitement du psoriasis chronique en plaques de gravité telle que la photothérapie ou la thérapie systémique s'impose.**
- ✓ **Dans deux essais cliniques de phase III, randomisés et contrôlés par placebo, sur le psoriasis modéré à grave, l'alefacept suscite une hausse modeste mais statistiquement significative du nombre de personnes manifestant une réponse par rapport au placebo.**
- ✓ **Il est nécessaire de surveiller la diminution, proportionnelle à la dose, de la population de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> provoquée par l'alefacept; à noter, cependant, qu'on n'a pas constaté de lien entre cet effet et l'apparition d'effets indésirables graves, les infections notamment.**
- ✓ **En raison de l'absence de données comparatives directes, il est difficile de déterminer exactement la place de l'alefacept dans la stratégie thérapeutique actuelle par rotation appliquée au psoriasis.**

#### La technologie

Dans le psoriasis, l'activation des cellules immunitaires, soit les lymphocytes T, provoque des changements dans les autres cellules de la peau. En effet, les lymphocytes T stimulent les kératinocytes formant l'épiderme, couche externe de la peau, qui prolifèrent et parviennent à maturité à un rythme accéléré<sup>1,2</sup>. Se produisent également des changements qui entraînent l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins. Cette néovascularisation favorise l'entrée des lymphocytes T dans l'épiderme, ce qui aggrave l'affection et occasionne la formation des plaques.

L'alefacept, nouvelle protéine hybride LFA3-IgG<sub>1</sub> recombinante complètement humaine, a été mise au point par génie génétique en vue du traitement du psoriasis chronique en plaques<sup>1</sup>. Le médicament exerce son effet par un mécanisme d'action double. La portion LFA3 (*leukocyte-function-associated antigen*) de l'alefacept prévient l'activation et la prolifération des lymphocytes T en se liant aux récepteurs CD2. De son côté, la portion IgG<sub>1</sub> associée aux cellules « natural killer » provoque l'apoptose des lymphocytes T mémoire tout en laissant intacte la population de lymphocytes T naïfs<sup>3,4</sup>.

#### Stade de la réglementation

Le 31 janvier 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé l'emploi d'alefacept (Amevive®, Biogen, Inc.) dans le traitement du psoriasis chronique en plaques modéré à grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou à la thérapie systémique. Biogen Canada Inc. a présenté à Santé Canada une demande d'autorisation de mise en marché dans cette indication. En février 2003, le Ministère ne s'était pas encore prononcé à ce sujet (entretien personnel du 7 février 2003 avec Jocelyn Taguchi, Biogen Canada, Mississauga, Ontario).

#### Groupe cible

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire dont la lésion type est une plaque érythémateuse au contour précis couverte de squames argentées particulières<sup>2,5</sup>. La maladie englobe plusieurs sous-catégories, mais le psoriasis en plaques ou *psoriasis vulgaris* constitue la forme la plus fréquente (90 %)<sup>2</sup>. Dans le monde entier, de 1 % à 3 % de la population souffre de la maladie<sup>2,5</sup>, qui frappe sans aucune distinction entre les sexes. Quoique dans la plupart des cas, le psoriasis en plaques, d'intensité légère, ne s'étende qu'à une surface limitée du corps, il est d'intensité modérée à grave chez 20 % à 25 % des

personnes atteintes<sup>6</sup>. L'alefacept a été mis à l'épreuve dans le traitement du psoriasis modéré à grave lorsque la photothérapie ou la thérapie systémique s'impose. Dans ce cas, la douleur et la démangeaison sont insupportables, et on note souvent une réduction de la dextérité ou de la mobilité due à la présence de la maladie aux mains ou aux pieds<sup>5</sup>.

## Pratique courante

À l'heure actuelle, la maladie est incurable. En règle générale, la prise en charge est conçue en fonction de la gravité et de la zone corporelle touchée, et elle est instaurée de façon séquentielle<sup>2,5</sup>. D'ordinaire, le traitement comprend l'emploi d'agents topiques comme les corticostéroïdes, l'acide salicylique, le goudron, l'anthraline, le calcipotriol et le tazarotène. Les produits systémiques comme les rétinoïdes, le méthotrexate, la cyclosporine ou la photothérapie à l'aide de photosensibilisants (les UVA et le psoralène) sont principalement réservés au traitement de la maladie grave lorsque plus de 20 % de la surface corporelle est touchée et que les agents topiques ne sont plus d'aucune utilité<sup>5</sup>. Malheureusement, ces médicaments entraînent des effets indésirables graves<sup>2,5</sup>. Les photosensibilisants utilisés en photothérapie peuvent causer un coup de soleil (qui provoque une exacerbation du psoriasis), le vieillissement cutané photo-induit et le cancer de la peau. Par ailleurs, le méthotrexate occasionne des lésions hépatiques, la cyclosporine une atteinte rénale et les rétinoïdes une tératogénicité, sans compter un dysfonctionnement hépatique et rénal. De façon générale, la toxicité est proportionnelle à la dose. Pour réduire au minimum les effets néfastes, la stratégie de prise en charge repose sur l'alternance des interventions thérapeutiques<sup>5</sup>.

## Données probantes

Le précis d'information rédigé en vue de l'examen de la FDA mentionne deux essais cliniques de phase III, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo<sup>7</sup>. Ces essais comptent des personnes atteintes de psoriasis chronique en plaques modéré à grave, défini comme (a) s'étendant sur au moins 10 % de la surface corporelle, (b) ayant déjà fait l'objet d'une thérapie

systémique ou d'une photothérapie et (c) ayant été diagnostiqué voilà plus d'un an<sup>7</sup>. Dans ces études, les critères de jugement de l'efficacité sont l'index de l'étendue et de la gravité du psoriasis (PASI) et l'échelle d'évaluation globale du médecin (PGA).

L'une des études publiées de phase III (protocole C99-711) compare l'innocuité et l'efficacité d'une et de deux cures d'alefacept [7,5 mg par semaine en injection intraveineuse (IV) pendant 12 semaines] et du placebo<sup>7,8</sup>. Les participants étaient admissibles à une seconde cure de 12 semaines d'alefacept, à la suite d'une période d'abstention d'au moins 12 semaines depuis la première cure, si la gravité de la maladie était cotée comme étant pire que 'absent' selon l'échelle PGA et si la numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> était  $\geq 250$  cellules/ $\mu$ L. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un ratio de 1:1:1 dans les trois groupes suivants : (a) deux cures d'alefacept (n=183), (b) une cure initiale d'alefacept suivie d'une cure de placebo (n=184) et (c) une cure initiale de placebo suivie d'une cure d'alefacept (n=186). Les résultats indiquent que le nombre de personnes manifestant une réponse est un peu plus élevé dans les groupes traités par l'alefacept que dans le groupe du placebo (voir le tableau 1). Les groupes traités par l'alefacept dans la seconde cure (n=307) comptent un plus grand nombre de personnes présentant une réponse que le groupe sous placebo à ce moment-là (n=142)<sup>7,8</sup>. Dans le groupe où le traitement se compose de l'alefacept en première cure et du placebo dans la seconde, il a été possible de préciser la durée de la réponse à l'alefacept. Chez les patients ayant bénéficié d'une amélioration de 75 % de l'indice PASI, une réponse correspondant à une amélioration de 50 % du PASI (un degré de réponse de portée clinique) se maintient pendant plus de sept mois. Sur le plan de l'innocuité, le décompte des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> en baisse sous l'effet de l'alefacept ne se rétablit pas, malgré qu'il revienne dans l'écart normal après une longue période d'observation. Néanmoins, rien ne vient démontrer que cette chute de la numération soit à l'origine d'effets indésirables graves, en particulier d'infections.

Dans l'autre étude de phase III (protocole C99-712), les patients souffrant de psoriasis chronique en plaques sont répartis au hasard selon un ratio de 1:1:1 dans trois groupes : le placebo, l'alefacept en injection intramusculaire (IM) à la dose de 10 mg par semaine et l'alefacept à la dose de 15 mg IM par semaine pendant 12 semaines<sup>7</sup>. Le nombre de personnes manifestant une réponse est plus élevé de façon statistiquement significative dans le groupe de l'alefacept à raison de 15 mg par semaine que dans le groupe du placebo (voir le tableau 2). L'alefacept entraîne une diminution proportionnelle à la dose du compte de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, qui persiste dans certains cas jusqu'à la dernière consultation de l'étude. L'examen des données sur l'innocuité dans l'ensemble indique que l'alefacept est bien toléré, bien que l'on observe une hausse, proportionnelle à la dose, des réactions au site d'injection (douleur et inflammation) dans les groupes sous alefacept comparativement aux groupes sous placebo.

**Tableau 1 :** Principaux paramètres cliniques dans l'étude sur l'administration IV à raison de 7,5 mg par semaine

|   | Cure 1           |                         |                         | Cure 2            |                           |                         |
|---|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|
|   | Placebo<br>n=186 | Alif<br>7,5 mg<br>n=367 | % ER<br>(IC de<br>95 %) | Placebo*<br>n=142 | Alif**<br>7,5 mg<br>n=154 | % ER<br>(IC de<br>95 %) |
| <b>Paramètres mesurés deux semaines après la cure</b>                               |                  |                         |                         |                   |                           |                         |
| Réduction ≥ 75 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 4 %              | 14 %                    | 10 %<br>(6; 15)         | 7 %               | 23 %                      | 16 %<br>(8; 24)         |
| Réduction ≥ 50 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 10 %             | 38 %                    | 28 %<br>(21; 35)        | 25 %              | 48 %                      | 23 %<br>(13; 34)        |
| Presque absent ou absent à l'échelle PGA  | 4 %              | 11 %                    | 7 %<br>(3; 12)          | 6 %               | 20 %                      | 14 %<br>(6; 21)         |
| <b>Paramètres mesurés n'importe quand à la suite de la première dose de la cure</b> |                  |                         |                         |                   |                           |                         |
| Réduction ≥ 75 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 8 %              | 28 %                    | 20 %<br>(14; 27)        | 19 %              | 37 %                      | 18 %<br>(8; 28)         |
| Réduction ≥ 50 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 24 %             | 56 %                    | 32 %<br>(25; 41)        | 49 %              | 64 %                      | 15 %<br>(4; 26)         |
| Presque absent ou absent à l'échelle PGA  | 6 %              | 23 %                    | 17 %<br>(12; 23)        | 18 %              | 30 %                      | 12 %<br>(2; 21)         |

Alif : alefacept

% ER (IC de 95 %) : pourcentage de l'écart de risque accompagné de l'intervalle de confiance de 95 %.

PGA : Physician Global Evaluation; PASI : index d'étendue et de gravité du psoriasis

\*Patients sous traitement par l'alefacept à la première cure.

\*\*Patients soumis à une deuxième cure d'alefacept.

**Tableau 2 :** Principaux paramètres cliniques dans l'étude sur l'administration IM à raison de 15 mg par semaine

|   | Étude sur l'alefacept en administration IM |                     |                      |
|---|--|---------------------|----------------------|
|   | Placebo<br>n=142                           | Alif 15 mg<br>n=166 | % ER<br>(IC de 95 %) |
| <b>Paramètres mesurés deux semaines après la cure</b>                               |  |                     |                      |
| Réduction ≥ 75 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 5 %  | 21 %                | 16 % (9; 24)         |
| Réduction ≥ 50 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 18 %                                       | 42 %                | 24 % (14; 34)        |
| Presque absent ou absent à l'échelle PGA  | 5 %  | 14 %                | 9 % (2; 16)          |
| <b>Paramètres mesurés n'importe quand à la suite de la première dose de la cure</b> |  |                     |                      |
| Réduction ≥ 75 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 13 %                                       | 33 %                | 20 % (12; 30)        |
| Réduction ≥ 50 % du PASI par rapport au niveau de référence                         | 35 %                                       | 57 %                | 22 % (12; 33)        |
| Presque absent ou absent à l'échelle PGA  | 8 %  | 24 %                | 16 % (8; 24)         |

% ER (IC de 95 %) : pourcentage de l'écart de risque accompagné de l'intervalle de confiance de 95 %.

## Administration et coût

La dose recommandée d'alefacept est de 7,5 mg une fois par semaine en administration IV ou de 15 mg une fois par semaine en injection IM pendant 12 semaines. Une seconde cure de 12 semaines peut être amorcée pourvu que la numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> soit dans l'écart normal et qu'il y ait eu une période minimale de 12 semaines d'interruption entre les deux cures. L'alefacept cause une lymphocytopenie proportionnelle à la dose. Le fabricant propose de surveiller le décompte des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> à intervalles hebdomadaires pendant la durée du traitement<sup>9</sup>. Aux États-Unis, le coût d'une cure d'alefacept va de 7 000 \$US à 10 000 \$US selon la dose<sup>10</sup>. Le prix au Canada n'a pas encore été fixé.

## Activités dans le domaine

D'autres médicaments issus de la biotechnologie et prévus pour le traitement du psoriasis sont à diverses phases de la mise au point. Des essais cliniques en cours examinent le comportement des immunomodulateurs infliximab et étanercept dans le traitement du psoriasis<sup>11-13</sup>. Enfin, l'efalizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre CD11a (alpha L intégrine), est à un stade avancé de la mise au point<sup>1,13</sup>.

## Taux d'utilisation

L'alefacept est indiqué dans le traitement du psoriasis modéré à grave, soit une certaine proportion des cas de psoriasis. Sa place dans la prise en charge de cette maladie sera déterminée en fonction de son efficacité et de son innocuité ainsi que de son coût comparativement aux autres agents employés actuellement dans la même indication.

## Questions d'implantation

En raison de la toxicité cumulative des médicaments disponibles, la prise en charge du psoriasis modéré à grave repose sur l'alternance des interventions thérapeutiques disponibles. En raison de ses propriétés, l'alefacept pourrait s'inscrire dans cette stratégie. Par contre, si le prix du médicament au Canada est du même ordre que celui en vigueur aux États-Unis, cet aspect influencera beaucoup la décision d'opter pour ce médicament.

## Références

1. Granstein RD. New treatments for psoriasis. **N Engl J Med** 2001;345(4):284-7.
2. Ellsworth A. Psoriasis. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors. **Applied therapeutics: the clinical use of drugs**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.38-1-13.
3. Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. **Clin Immunol** 2002;105(2):105-16.
4. Krueger GG. Selective targeting of T cell subsets: focus on alefacept - a remittive therapy for psoriasis. **Expert Opin Biol Ther** 2002;2(4):431-41.
5. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. **N Engl J Med** 1995;332(9):581-8.
6. **About psoriasis: types & severity**. Portland (OR): National Psoriasis Foundation; 2003. Available: <http://www.psoriasis.org/b200.htm> (accessed 2003 Feb 11).
7. Marzella L, Papadopoulos E, Wang C. **Briefing document. Biological license application STN BL 125036/0 for alefacept for treatment of chronic plaque psoriasis** [memorandum]. Rockville (MD): Food and Drug Administration; 2002 Apr 29. Available: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3865B1\\_02\\_FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3865B1_02_FDA.pdf).
8. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in

patients with chronic plaque psoriasis. **J Am Acad Dermatol** 2002;47(6):821-33.

9. **Amevive® (alefacept)** [product monograph]. Cambridge (MA): Biogen, Inc.; 2003. Available: <http://www.fda.gov/cber/label/alefbio013003LB.pdf> (accessed 2003 Feb 11).
10. **Amevive approved for treating psoriasis: first of new class of psoriasis therapy** [press release]. Portland (OR): National Psoriasis Foundation; 2003 Jan 31. Available: [http://www.psoriasis.org/news/news/2003/20030131\\_amevive.php](http://www.psoriasis.org/news/news/2003/20030131_amevive.php) (accessed 2003 Feb 11).
11. 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. **Lancet** 2001;357(9271):1842-7.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. **Lancet** 2000;356(9227):385-90.
13. National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. **New treatments for psoriasis** [New and emerging technology briefing]. Birmingham (UK): The Centre; 2002. Available: [http://www.publichealth.bham.ac.uk/horizon/PDF\\_files/Psoriasis.pdf](http://www.publichealth.bham.ac.uk/horizon/PDF_files/Psoriasis.pdf).

Ce résumé a été préparé par  
**Vijay K. Shukla, B. pharm., M.Sc., Ph.D.; OCCETS.**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

**Gina Bravo, Ph.D.**  
Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS  
Professeure au Département des sciences de la santé communautaire  
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke  
Sherbrooke (Québec)

**Ronald B. Vender, M.D., F.R.C.P.C.**  
Professeur clinicien adjoint de médecine  
McMaster University  
Chef du Service de dermatologie  
Département de médecine  
St. Joseph's Healthcare System  
Hamilton (Ontario)

**Andrew N. Lin, M.D.**  
Professeur agrégé  
Division de dermatologie  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

**Jocelyn Taguchi, Ph.D.**  
Gestionnaire, Réglementation et remboursement  
Biogen Canada  
Mississauga (Ontario)

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)  
Numéro de la convention  
de poste-publications 40026386