



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### PLERIXAFOR

(Mozobil – Genzyme Canada Inc.)

**Indication : mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une greffe en cas de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le plerixafor sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motif de la recommandation :**

Les essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui font l'objet de l'étude méthodique ne portent pas précisément sur le groupe de patients pour qui le plerixafor serait bénéfique, à savoir les patients caractérisés par une faible mobilisation des cellules souches lors du traitement par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes [G-CSF] seul. Par conséquent, l'efficacité clinique et la rentabilité du plerixafor dans ce groupe de patients demeurent incertaines.

#### **À souligner :**

Le Comité estime utile d'offrir une autre option thérapeutique aux patients chez qui l'on ne prélève pas suffisamment de cellules souches hématopoïétiques par suite du traitement par le G-CSF en monothérapie ou associé à une chimiothérapie. Mais, force lui est de constater que les ECR examinés excluent ce sous-groupe de patients. Il fait remarquer que des données probantes, bien qu'elles proviennent de sources de faible degré de certitude (de nature observationnelle), confirment l'effet bénéfique du plerixafor chez ces patients, mais que l'absence de groupe témoin rend impossible l'estimation de l'ampleur de l'effet et, par là, de la rentabilité. Il convient donc d'étudier le médicament dans ce groupe où le traitement à l'aide du G-CSF, seul ou associé à une chimiothérapie, ne mobilise pas suffisamment les cellules souches. Enfin, il note que les provinces et les territoires pourraient envisager de financer le plerixafor pour de tels patients à qui aucune autre option n'est offerte, en en déterminant le bien-fondé au cas par cas.

#### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé la commercialisation du plerixafor dans l'indication de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique en association avec le G-CSF. Ces cellules sont prélevées puis transplantées (greffe autologue) au patient atteint d'un lymphome non hodgkinien ou d'un myélome multiple.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 juin 2012; réexamen du CCEM – le 19 septembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 26 septembre 2012

© ACMTS, 2012

Antagoniste du récepteur de la chimiokine CXCR4, le plerixafor se présente en solution injectable de 20 mg/ml. Santé Canada recommande d'instaurer le traitement à la dose de 0,24 mg/kg en injection sous-cutanée de 10 à 11 heures avant la séance d'aphérèse après quatre jours d'administration d'une dose quotidienne de G-CSF. La dose doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur le plerixafor, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre deux essais cliniques comparatifs avec placebo, randomisés et à double insu dont les participants sont atteints d'un lymphome non hodgkinien (étude 3101, N = 298) ou d'un myélome multiple (étude 3102, n = 302). Les deux essais prévoient l'administration concomitante de G-CSF et répartissent de façon aléatoire leurs participants dans les groupes du plerixafor à la dose de 0,24 mg/kg et du placebo, administrés pendant quatre jours au maximum. Le traitement à l'étude et le placebo sont instaurés le quatrième jour d'administration du G-CSF.

Les patients chez qui l'on prélève suffisamment de cellules souches CD34+ subissent une greffe autologue et sont suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à un an. Les patients qui ne mobilisent pas suffisamment de cellules CD34+ ont la possibilité de se prêter à une autre cure de G-CSF en association avec le plerixafor à la dose et selon le protocole prévus à l'étude, dans le cadre d'une phase ouverte à laquelle succèdent le prélèvement des cellules souches et la greffe autologue. Dans l'étude 3101, les patients chez qui l'on ne prélève pas  $\geq 0,8 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en deux séances d'aphérèse ou  $\geq 2 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en quatre séances d'aphérèse sont admissibles à cette phase ouverte. Dans l'étude 3102, les patients chez qui l'on ne prélève pas  $\geq 0,8 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en deux séances d'aphérèse,  $\geq 2 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en quatre séances d'aphérèse ou pour qui étaient prévus un prélèvement  $< 4 \times 10^6$  cellules CD34+/kg et une transplantation après quatre jours d'aphérèse sont admissibles à cette option.

Les participants des deux études sont des hommes pour les deux tiers environ, et leur âge médian est de 58 ans. Le pourcentage de patients qui en sont à leur première rémission, partielle ou totale, est de 47 % dans l'étude 3101 et de 94 % dans l'étude 3102.

Dans l'étude 3101, le pourcentage de patients présents au terme de l'étude dans le groupe du placebo est inférieur à celui dans le groupe du plerixafor (46 % contre 75 %); l'écart tient au pourcentage de patients qui n'ont pas mobilisé suffisamment de cellules CD34+ et qui ont été admis à la phase ouverte, plus élevé dans le groupe du placebo que dans l'autre, soit 35 % dans le groupe du placebo et 7 % dans le groupe du plerixafor. Dans l'étude 3102, le pourcentage de participants présents au terme de l'étude dans les groupes du plerixafor et du placebo est respectivement de 87 % et de 79 %.

La portée des essais cliniques examinés est limitée par certains aspects, dont l'exclusion de patients chez qui l'on n'a pas prélevé suffisamment de cellules souches par le passé et le fait que ni l'un, ni l'autre n'ont prévu de recruter des patients au faible potentiel de mobilisation selon toute probabilité. Les indicateurs prévisionnels de la faible mobilisation ne font pas l'unanimité. L'analyse de sous-groupe rétrospective du fabricant, fondée sur le dénombrement des cellules CD34+ dans le sang, a un caractère purement hypothétique de l'avis du Comité.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : le pourcentage de patients chez qui l'on prélève le nombre de cellules CD34+ correspondant aux objectifs et les effets indésirables. L'étude 3101 a pour principal critère d'évaluation de l'efficacité le pourcentage de patients chez qui l'on prélève  $\geq 5 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en quatre séances d'aphérèse, tandis que le principal critère d'évaluation de l'étude 3102 est le pourcentage de patients chez qui l'on prélève  $\geq 6 \times 10^6$  cellules CD34+/kg en deux séances d'aphérèse.

Les essais cliniques ne se penchent pas sur la question de la qualité de vie. Pour les patients, la mobilisation du nombre minimal de cellules CD34+ nécessaire à la greffe est un aspect qui revêt de l'importance, car la transplantation peut prolonger l'espérance de vie, voire guérir la maladie.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Dans les deux études, le pourcentage de patients chez qui l'on prélève le nombre de cellules souches conforme au critère d'évaluation principal est plus grand dans une mesure statistiquement significative dans le groupe du plerixafor que dans le groupe du placebo, à savoir 59 % contre 20 % dans l'étude 3101 et 72 % contre 34 % dans l'étude 3102.
- L'analyse de sous-groupe rétrospective portant sur les patients dont le nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique est inférieur à 20 cellules le microlitre le quatrième jour du traitement de mobilisation révèle que le pourcentage de patients mobilisant suffisamment de cellules selon le critère d'évaluation principal est plus grand sous l'angle statistique dans le groupe du plerixafor que dans le groupe du placebo dans les deux études, soit 52 % contre 15 % dans l'étude 3101 et 63 % contre 37 % dans l'étude 3102.
- Le pourcentage de patients mobilisant au moins  $2 \times 10^6$  cellules/kg (considéré comme étant le nombre minimal de cellules nécessaire à la transplantation) en quatre séances d'aphérèse est statistiquement plus élevé dans le groupe du plerixafor que dans le groupe du placebo dans les deux études, à savoir 87 % contre 47 % dans l'étude 3101 et 95 % contre 88 % dans l'étude 3102.
- Dans les deux études, le délai d'atteinte de l'objectif de mobilisation (soit le critère d'évaluation de l'efficacité établi par l'étude) est statistiquement plus bref dans le groupe du plerixafor que dans le groupe du placebo, à savoir une médiane de trois jours comparativement à une médiane non atteinte dans l'étude 3101 et un jour comparativement à quatre jours dans l'étude 3102.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Dans l'étude 3101, le pourcentage de patients éprouvant un effet indésirable grave ou traversant un épisode de neutropénie fébrile grave est statistiquement plus grand dans le groupe du plerixafor que dans le groupe du placebo : respectivement 37 % contre 26 % et 9 % contre 3 %. Dans l'étude 3102, les pourcentages sont numériquement plus élevés dans le groupe du plerixafor que dans l'autre, mais les écarts n'ont pas de portée statistique.
- Dans ni l'une ni l'autre des études, il n'y a de différences statistiquement significatives entre les groupes quant à l'incidence globale des effets indésirables.
- Dans une étude comme dans l'autre, les abandons pour cause d'effet indésirable sont peu nombreux, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au taux d'abandons pour cause d'effet indésirable.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le plerixafor associé au G-CSF à ce dernier en monothérapie, administrés à des adultes atteints de myélome multiple ou de lymphome non hodgkinien, caractérisés par un faible potentiel de mobilisation, soit la mobilisation de 0 à 10 cellules CD34+ le microlitre avant l'aphérèse, dans un horizon temporel de cinq ans. Dans la modélisation, l'efficacité tient à la proportion de patients qui mobilisent le nombre de cellules souches hématopoïétiques nécessaire à la greffe autologue. La probabilité d'atteindre cet objectif du nombre de cellules à la mobilisation initiale est établie d'après les données sur les participants des ECR, en considérant seulement le groupe de patients dont le nombre de cellules CD34+ avant l'aphérèse correspond au nombre prédéterminé, et d'après des données observationnelles afin d'estimer la probabilité de réussite de la mobilisation ponctuelle subséquente. Dans son scénario de référence, le fabricant en arrive au coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 19 191 \$ dans le traitement du lymphome non hodgkinien et de 60 835 \$ dans le traitement du myélome multiple pour le plerixafor associé au G-CSF comparativement au G-CSF seul.

Le PCEM souligne les lacunes suivantes : l'absence de définition de référence du patient au faible potentiel de mobilisation et le fait que l'efficacité relative et, par là, la rentabilité, des options considérées sous l'angle de diverses définitions sont inconnues. Rien ne vient démontrer que l'effet bénéfique du plerixafor, établi d'après le critère précis des essais cliniques (mobilisation des cellules au fil d'une certaine période), se traduit par un écart dans la proportion de patients qui sont en mesure de subir la transplantation autologue de cellules souches.

Le coût du plerixafor par séance d'aphérèse quotidienne s'établit à 7 555 \$ (un flacon). Le coût de la cure de quatre jours (un flacon par jour) est de 30 220 \$.

### **Observations de groupes de patients :**

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- Le fait de ne pas produire suffisamment de cellules pour pouvoir bénéficier d'une greffe est un constat douloureux pour le patient et le dispensateur de soins, le patient étant convaincu qu'il a épuisé toutes les options et qu'il mourra à brève échéance. Les patients voient le plerixafor comme une option supplémentaire qui leur permettra de vivre plus longtemps.

- Les patients estiment que l'injection sous-cutanée (comme c'est le cas avec le plerixafor) est une voie d'administration plus rapide et moins pénible que la voie intraveineuse (perfusion).
- La mobilisation de cellules en plus grand nombre qui permet de réduire le nombre de séances d'aphérèse représente un aspect d'importance pour les patients.

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité est conscient de l'absence de définition de référence universelle du faible potentiel de mobilisation et de critères prévisionnels de la faible mobilisation.
- Il constate que des établissements au Canada ont recours au cyclophosphamide, couplé au G-CSF, pour accroître la mobilisation de cellules souches.
- Comme les essais cliniques examinés prévoient un protocole à l'intention des patients qui ne mobilisent pas suffisamment de cellules souches dans les groupes d'intervention, ils sont dans l'impossibilité d'établir l'effet relatif du plerixafor sur les plans de la prise de la greffe de cellules souches, sur sa durabilité ou sur la survie du patient.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### **Réunion du 20 juin 2012**

#### **Membres absents :**

Aucun

#### **Conflits d'intérêts :**

Aucun

### **Réunion du 19 septembre 2012**

#### **Membres absents :**

Deux membres n'y sont pas.

#### **Conflits d'intérêts :**

Aucun

### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM – le 20 juin 2012; réexamen du CCEM – le 19 septembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 26 septembre 2012

© ACMTS, 2012

page 6 sur 6