



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2009

MOZOBIL 20mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP 397 153-7)

Laboratoires GENZYME SAS

Plérixafor

Code ATC : L03AX16

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 31 juillet 2009

Médicament orphelin.

Médicament à prescription hospitalière.

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (spécialistes en oncologie et/ou hématologie) et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Plérixafor

1.2. Indication

« Mozobil est indiqué en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal »

1.3. Posologie

« Le traitement par Mozobil devra être initié et supervisé par un médecin spécialisé en oncologie et/ou en hématologie. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse devront être réalisées en collaboration avec une structure disposant des compétences nécessaires dans ce domaine et à même d'assurer un suivi adéquat des cellules souches hématopoïétiques.

Posologie

La dose recommandée de plérixafor est de 0,24 mg/kg/jour.

Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de la cytophérèse, après 4 jours de traitement préalable par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF). Lors des essais cliniques, Mozobil a généralement été utilisé pendant 2 à 4 (et jusqu'à 7) jours consécutifs.

Le poids à partir duquel la dose de plérixafor sera calculée devra être déterminé dans la semaine précédant l'administration de la première dose de plérixafor.

Lors des essais cliniques, la dose de plérixafor a été calculée en fonction de la masse corporelle des patients pesant jusqu'à 175 % de la masse corporelle idéale. La dose de plérixafor et le traitement des patients pesant plus de 175 % de la masse corporelle idéale n'ont pas fait l'objet d'études.

La masse corporelle idéale peut être déterminée comme suit :

- chez l'homme (kg) : $50 + 2,3 \times ((\text{taille (cm)} \times 0,394) - 60)$;
- chez la femme (kg) : $45,5 + 2,3 \times ((\text{taille (cm)} \times 0,394) - 60)$.

La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 40 mg par jour.

Co-prescriptions recommandées :

Lors des essais cliniques pivots de Mozobil, tous les patients ont reçu une dose quotidienne de 10 µg/kg de G-CSF, chaque matin, pendant 4 jours consécutifs avant l'administration de la première dose de plérixafor. L'administration de G-CSF s'est poursuivie le matin avant chaque cytophérèse.

Populations spécifiques :

- Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose de plérixafor devra être réduite d'un tiers, soit de 0,16 mg/kg/jour. Les données cliniques sur cet ajustement posologique sont limitées. Les données cliniques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 20 ml/min ainsi que chez les patients hémodialysés. La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 27 mg/jour si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.
- Patients pédiatriques : L'expérience chez les patients pédiatriques est limitée. La tolérance et l'efficacité de Mozobil chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies lors d'essais cliniques contrôlés.

- Patients âgés (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés avec une fonction rénale normale. Il est néanmoins recommandé d'ajuster la dose administrée aux patients âgés ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min (voir Insuffisance rénale ci-dessus). En règle générale, il conviendra de faire preuve de prudence lors de la détermination de la dose à administrer aux patients âgés, en raison de la diminution plus fréquente de la fonction rénale chez les sujets âgés »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	: Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	: Immunostimulants
L03A	: Immunostimulants
L03AX	: Autres immunostimulants
L03AX16	: Plérixafort

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Premier médicament de cette classe thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres facteurs de croissance hématopoïétiques :

- Filgrastim : NEUPOGEN et ses génériques, indiqués dans la « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. »
- Lénograstime : GRANOCYTE indiqué dans la « Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique »

Autre alternative : prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de MOZOBIL ont été évaluées dans le cadre de 8 études :

- 3 études comparatives :
 - 2 études de phase III (études pivot 3101 et 3102) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'adjonction de MOZOBIL au G-CSF par rapport au G-CSF seul en termes de mobilisation de cellules souches hématopoïétiques chez les patients ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) ou un myélome multiple (MM).
 - 1 étude de phase II (2101) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'adjonction de MOZOBIL au G-CSF par rapport au G-CSF seul en termes de mobilisation de cellules souches hématopoïétiques chez 25 patients ayant un LNH ou un MM.
- 5 études non comparatives :
 - Etudes de mobilisation initiale : étude 2106, réalisée chez 22 patients avec lymphome de hodgkin et étude de cohorte 2104, réalisée chez 40 patients avec LNH ou MM ; compte-tenu de la méthodologie de ces études (étude avant/après, sans comparateur, sans analyse statistique, faible effectif...), elles ne seront donc pas développées dans cet avis.

- Etudes de mobilisation chez les patients dont les cellules se mobilisent mal :
 - o Etude de phase II (2102) réalisée chez 20 patients avec MM chez lesquels les cellules se mobilisent mal, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MOZOBIL 240 µg/kg en association au G-CSF 10 µg/kg administré pendant au maximum 7 jours dans le cadre de la mobilisation et la collecte de cellules CD34+, qui sera développée ci-après.
 - o Etude observationnelle 2109, réalisée chez 5 patients avec LNH ou MM ; compte-tenu du faible nombre de patient inclus dans cette étude, aucune analyse statistique n'a été effectuée ; aussi, elle ne sera pas développée dans cet avis.
 - o Etude 2112, réalisée chez 40 patients avec LNH ou MM ou leucémie aiguë myéloïde. Cette étude est actuellement en cours et seuls des résultats intermédiaires sont disponibles, elle ne sera, par conséquent, pas développée dans cet avis.

3.1.1. Etudes de mobilisation initiale

- **Etudes de phase III : 3101 et 3102**

Méthode : études de phase III, comparatives MOZOBIL 240 µg/kg en association au G-CSF (10 µg/kg) versus G-CSF (10 µg/kg) + placebo, randomisées, en double aveugle, dans le cadre de la mobilisation et la collecte de CD34+ en vue d'une autogreffe réalisée chez 298 patients avec lymphome non hodgkinien (LNH) dans l'étude 3101 et 302 patients avec myélome multiple (MM) dans l'étude 3102.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 78 ans et :

- un diagnostic confirmé de LNH (étude 3101) ou de MM (étude 3102),
- éligibles à une transplantation autologue,
- en première ou deuxième rémission partielle ou complète,
- un délai d'au moins 4 semaines depuis le dernier cycle de chimiothérapie,
- un bon état général défini par un statut ECOG¹ de 0 ou 1,
- des leucocytes > 2,5 x 10⁹/l, PNN > 1,5 x 10⁹/l, plaquettes > 100 x 10⁹/l.

Critères de non inclusion : notamment :

- échec de mobilisation ou de collecte de cellules souches antérieure,
- antécédents d'allo ou autogreffe,
- envahissement médullaire > 20% (étude 3101).

Traitements :

Etude 3101 :

- G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg, n=150,
- G-CSF 10 µg/kg + placebo, n=148.

Etude 3102 :

- G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg, n=148,
- G-CSF 10 µg/kg + placebo, n=154.

Critère principal d'évaluation : proportion de patients répondeurs définis par l'obtention d'un greffon $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophérèse (étude 3101) et $\geq 6 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 2 jours de cytophérèse (étude 3102).

Critères secondaires : notamment proportion de patients non répondeurs obtenant un greffon $< 2 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophérèse.

¹ Eastern Cooperative Oncology Group

Chez ces patients non répondeurs, une procédure de rattrapage pouvait être proposée et la proportion de patients inclus dans une procédure de rattrapage obtenant un greffon $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophérèse a été observée.

RESULTATS :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables, à l'exception de l'étude 3101 où les patients étaient significativement plus âgés dans le groupe G-CSF + placebo que dans le groupe MOZOBIL + G-CSF (57,5 versus 55,1 ans, $p=0,047$).

Critère principal : résultats en intention de traiter (cf. tableau 1)

Tableau 1 : Pourcentage de patients répondeurs après moins de 4 (3101) ou 2 jours (3102) de cytophérèse

	Etude 3101 Après < 4 jours de cytophérèse		Etude 3102 Après < 2 jours de cytophérèse	
	G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg n=150	G-CSF 10 µg/kg + placebo n=148	G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg n=148	G-CSF 10 µg/kg + placebo n=154
Nombre de patients répondeurs (%)	89 (59,3%)	29 (19,6%)	106 (71,6%)	53 (34,4%)
Nombre de patients non répondeurs (%)	61 (40,7%)	119 (80,4%)	42 (28,4%)	101 (65,6%)
Différence (%) et IC 95%	39,7 [29,6 ; 49,9]		37,2 [26,8 ; 47,6]	
p	<0,001		<0,001	

Après moins de 4 (étude 3101) ou 2 (étude 3102) jours de cytophérèse, le pourcentage de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/kg (étude 3101) et $\geq 6 \times 10^6$ CD34+/kg (étude 3102), a été significativement plus élevé dans les groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul :

- étude 3101 : 89 (59,3%) versus 29 (19,6%), $p<0,001$,
- étude 3102 : 106 (71,6%) versus 53 (34,4%), $p<0,001$.

Les patients inclus dans ces études n'étaient pas des patients « dont les cellules se mobilisent mal » tels que définis par l'AMM de MOZOBIL.

Critères secondaires :

Après moins de 4 jours de cytophérèse, le pourcentage de patients non répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon $< 2 \times 10^6$ CD34+/kg, a été significativement plus bas dans le groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul :

- étude 3101 : 20 (13,3%) versus 78 (52,7%), $p<0,001$,
- étude 3102 : 7 (4,7%) versus 18 (11,7%), $p=0,03$.

Ces résultats de supériorité de l'association MOZOBIL + G-CSF versus G-CSF seul ont été observés en traitement de première intention dans le cadre de la mobilisation de CSP, ce qui ne correspond pas à l'indication AMM de MOZOBIL.

Les données d'efficacité concernant l'indication à évaluer sont issues de sous groupes de patients inclus dans la procédure de rattrapage dont les résultats sont présentés ci-après :

Dans l'étude 3101, 62/98 patients non répondeurs ont été inclus dans une procédure de rattrapage : après une période sans traitement de 7 jours, ces patients recevaient du G-CSF 10 µg/kg/jour pendant 4 jours associé au MOZOBIL 240 µg/kg le quatrième jour. Au cours de cette phase de rattrapage, après moins de 4 jours de cytophérèse, la proportion de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg, a été de 4/10 patients dans le groupe initialement traité par G-CSF + MOZOBIL et de 33/52 patients dans le groupe initialement traité par G-CSF seul, analyse statistique non disponible.

Dans l'étude 3102, seuls 7/25 patients du groupe G-CSF ont été inclus dans une procédure de rattrapage et ont tous obtenu un greffon $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophérèse.

Conformément à l'AMM, MOZOBIL est indiqué en association au G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques après échec au G-CSF seul, l'interprétation de ces résultats observés chez des patients traités en majorité par l'association MOZOBIL + G-CSF en première intention pose un problème de transposabilité.

• **Etude de phase II : 2101**

Méthode : étude de phase II, comparative MOZOBIL 240 µg/kg en association au G-CSF 10 µg/kg versus G-CSF 10 µg/kg, randomisée, ouverte croisée, utilisés dans le cadre de la mobilisation et la collecte de CD34+ réalisée chez 15 patients avec lymphome non hodgkinien (LNH) et 10 patients avec myélome multiple (MM).

Critères d'inclusion : patients de 18 à 70 ans et :

- un diagnostic confirmé de LNH ou de MM,
- en première ou deuxième rémission partielle ou complète,
- pas plus de 3 cycles antérieurs de chimiothérapie,
- un bon état général défini par un statut ECOG² de 0 ou 1,
- des plaquettes $> 100 \times 10^9/l$.

Traitements :

- G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg.
- G-CSF 10 µg/kg seul.

Dix-huit patients ont été traité par G-CSF seul puis G-CSF + MOZOBIL; sept patients ont été traité par G-CSF + MOZOBIL puis G-CSF seul.

Critère principal d'évaluation : nombre de cellules CD34+ collecté.

RESULTATS : cf. tableau 2

Tableau 2 : différence de quantité de cellules CD34+ collectées après moins de 4 jours de cytophérèse

	LNH n=15		MM n=10		Tous (LNH + MM) n=25	
	MOZOBIL +G-CSF	G-CSF	MOZOBIL +G-CSF	G-CSF	MOZOBIL +G-CSF	G-CSF
Quantité totale de cellules CD34+ collectées ($\times 10^6$ cellules/kg)						
Moyenne $\pm$ écart-type	5,8 $\pm$ 2,7	2,8 $\pm$ 2,9	10,4 $\pm$ 5,9	6,3 $\pm$ 4,7	7,7 $\pm$ 4,7	4,2 $\pm$ 4,1
Médiane	5,5 [2,7 – 13,7]	1,5 [0 – 9,1]	7,9 [5,5 – 25,4]	4,9 [0,5 – 17,2]	6,6 [2,7 – 25,4]	4,3 [0 – 17,2]
Différence intra-patients plérixafor vs G-CSF ($\times 10^6$ cellules/kg)						
Moyenne $\pm$ écart-type	3,1 $\pm$ 4,04		4,1 $\pm$ 2,53		3,5 $\pm$ 3,49	
Médiane	2,7 [-3,9 – 13,0]		4,1 [0,1 – 8,2]		3,4 [-3,9 – 13,0]	
p (test t)*	0,011		< 0,001		< 0,001	
p (test de Wilcoxon)*	0,005		0,002		< 0,001	

Après moins de 4 jours de cytophérèse, le nombre de cellules CD34+ collectées a été significativement plus élevé dans les groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul : différence moyenne $3,5 \pm 3,49 \times 10^6$ cellules/kg, $p < 0,001$.

Les patients n'ont pas été inclus en tenant compte de leur statut de « bon » ou « mauvais » mobiliseurs.

3.1.2. Etude chez les patients dont les cellules se mobilisent mal

- **Etude 2102**

Méthode : étude de phase II non comparative évaluant l'efficacité de MOZOBIL 240 µg/kg en association au G-CSF 10 µg/kg administré pendant au maximum 7 jours dans le cadre de la mobilisation et la collecte de cellules CD34+ réalisée chez 20 patients avec MM chez lesquels les cellules se mobilisent mal. Ces patients ont été répartis en 2 groupes :

- Groupe A : patients « mauvais mobiliseurs »³, n=10,
- Groupe B : patients chez lesquels une « mauvaise mobilisation est prévisible »⁴, n=10.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 75 ans avec MM chez lesquels les cellules se mobilisent mal et :

- dose cumulée de doxorubicine < 450 mg/m²,
- numération plaquettaire ≥ 100x10⁹/L,
- leucocytes > 2x10⁹/L,
- hématicrite > 26%.

Critères d'évaluation : évolution du nombre de cellules CD34+ (cellules/µl) dans le sang circulant.

RESULTATS :

Tableau 3 : évolution du nombre de cellules CD34+ (cellules/µl) dans le sang circulant avant et après traitement par MOZOBIL en association au G-CSF

	Groupe A n=10	Groupe B n=10	Tous n=20
A l'inclusion			
Moyenne ± écart-type	1,9 ± 1,1	2,6 ± 1,6	2,3 ± 1,4
Médiane [min-max]	1,7 [0,8 – 4,5]	3,2 [0,4 – 4,9]	2,1 [0,4 – 4,9]
Après traitement (avant la 1 ^{ère} cytophérèse)			
Moyenne ± écart-type	8,3 ± 8,0	7,0 ± 4,9	7,6 ± 6,5
Médiane [min-max]	5,8 [2,3 – 29,7]	7,7 [1,3 – 14,7]	6,0 [1,3 – 29,7]
Evolution avant/après traitement			
Moyenne ± écart-type	4,2 ± 1,9	2,9 ± 1,0	3,6 ± 1,6
Médiane [min-max]	4,0 [1,8 – 6,6]	3,0 [0,5 – 4,7]	3,0 [0,5 – 6,6]

Après au maximum 7 jours de traitement par MOZOBIL en association au G-CSF, le nombre de cellules CD34+ dans le sang circulant a été multiplié par 3,6 ± 1,6 en moyenne. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (avant/après, non comparative, faible effectif) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.2. Effets indésirables

Etude 3101 :

Au cours de la période de mobilisation, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe G-CSF + MOZOBIL 98/150 (65,3%) que dans le groupe G-CSF 60/145 (41,4%). Les événements indésirables, les plus fréquents (>10%) ont été les suivants :

- diarrhée : 57/150 (38%) versus 9/145 (6,2%),
- nausées : 26/150 (17,3%) versus 8/145 (5,5%),

3 Patients « mauvais mobiliseurs » : patients avec antécédents d'échec de collecte de greffon (nombre de cellules collecté < 2 x 10⁶ cellules/kg).

4 Les patients chez lesquels une « mauvaise mobilisation est prévisible » sont des patients chez lesquels une mobilisation < 1 x 10⁶ cellules/kg est prévue du fait de taux de cellules CD34+ circulantes entre 5 et 12 cellules/µl suivant chimiothérapie et G-CSF (après récupération leucocytaire) ou de leurs antécédents (chimiothérapie lourde) avec une numération plaquettaire entre 100 et 150 x 10⁹/L avant la mobilisation.

- érythème au site d'injection : 44/150 (29,3%) versus 9/145 (6,2%),
- douleurs osseuses : 16/150 (10,7%) versus 10/145 (6,9%),

Etude 3102 :

Au cours de la période de mobilisation, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe G-CSF + MOZOBIL 95/147 (64,6%) que dans le groupe G-CSF 67/151 (44,4%). Les événements indésirables, les plus fréquents (>10%) ont été les suivants :

- diarrhée : 27/147 (18,4%) versus 8/151 (5,3%),
- nausées : 24/147 (16,3%) versus 11/151 (7,3%),
- érythème au site d'injection : 30/147 (20,4%) versus 5/151 (3,3%).

Etude 2101 :

Tous les patients ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables, les plus fréquents (>10%) ont été les suivants :

- diarrhée : 6/25 (24%) versus 1/25 (4%),
- érythème au site d'injection : 4/25 (16%) versus 0.

Etude 2102 :

Dans cette étude, des événements indésirables ont été observés chez 19/20 patients (95%) traités par G-CSF + MOZOBIL. Les événements indésirables, les plus fréquents (>10%) : ont été les suivants

- érythème au site d'injection : 16/20 (80%),
- troubles gastro-intestinaux : 5/20 (25%) dont diarrhée 3/20 (15%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de MOZOBIL 240 µg/kg en association au G-CSF 10 µg/kg ont été évaluées dans trois études comparatives et une étude non comparative chez des patients avec lymphome non hodgkinien (LNH) ou myélome multiple (MM).

Le dossier repose sur deux études pivot (3101 et 3102) ayant inclus des patients atteints d'hémopathies malignes candidats à une mobilisation de cellules souches en première intention, ce qui ne correspond pas au profil des patients de l'indication retenue par l'AMM de MOZOBIL (patients « dont les cellules se mobilisent mal »).

Dans ces études, après moins de 4 jours ou 2 jours de cytophérèse, le pourcentage de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon $\geq 5 \times 10^6$ CD34+/kg (étude 3101) et $\geq 6 \times 10^6$ de cellules CD34+/kg (étude 3102), a été significativement plus élevé dans les groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul :

- étude 3101 : 89 (59,3%) versus 29 (19,6%), $p < 0,001$,
- étude 3102 : 106 (71,6%) versus 53 (34,4%), $p < 0,001$.

Dans ces études, les données d'efficacité relatives à l'indication à évaluer sont issues de sous groupes de patients inclus dans une procédure de rattrapage :

Dans l'étude 3101, 62/98 patients ont été inclus dans une procédure de rattrapage⁵ et après moins de 4 jours de cytophérèse, le pourcentage de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg, a été moins élevé dans les groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul : 4/10 patients (40%) versus 33/52 patients (63,5%), analyse statistique non disponible.

Dans l'étude 3102, seuls 7/25 patients du groupe G-CSF ont été inclus dans une procédure de rattrapage et ont tous obtenu un greffon $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophérèse.

⁵ Les patients non répondeurs ont reçu, après une période sans traitement de 7 jours, du G-CSF 10 µg/kg/jour pendant 4 jours associé au MOZOBIL 240 µg/kg à partir du quatrième jour.

Conformément à l'AMM, MOZOBIL étant indiqué en association au G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques après échec au G-CSF seul, l'interprétation de ces résultats observés chez des patients traités en majorité par l'association MOZOBIL + G-CSF en première intention pose un problème de transposabilité.

Dans l'étude 2101, après moins de 4 jours de cytophérèse, le nombre de cellules CD34+ collectées a été significativement plus élevé dans le groupe G-CSF + MOZOBIL que dans le groupe G-CSF seul : différence moyenne $3,5 \pm 3,49 \times 10^6$ cellules/kg, $p < 0,001$.

Dans l'étude 2102, après au maximum 7 jours de traitement par MOZOBIL en association au G-CSF, le nombre de cellules CD34+ dans le sang circulant a été multiplié par $3,6 \pm 1,6$ en moyenne. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (avant/après, non comparative, faible effectif) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été les suivants : érythème au site d'injection, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une autogreffe concerne des affections qui engagent le pronostic vital.

MOZOBIL, associé au G-CSF, est un traitement à visée curative qui vise à mobiliser un nombre suffisant de CSP en vue d'une autogreffe chez des sujets qui mobilisent mal ces cellules.

Le rapport efficacité/effets indésirables de MOZOBIL est important.

MOZOBIL est un médicament de seconde intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (remobilisation à distance de la première mobilisation par G-CSF).

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une greffe est faible.

L'amélioration de la mobilisation de CSP en vue d'une autogreffe chez des patients atteints de myélome multiple ou de lymphome particulièrement en cas d'échec de la mobilisation par un G-CSF, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (amélioration de l'accès à la greffe*).

Pour les patients concernés par l'indication de l'AMM (patients dont les cellules se mobilisent mal), compte tenu d'une démonstration sur un critère biologique ayant porté sur une seule étude clinique, non comparative, sur vingt patients «mauvais mobilisateurs» sous G-CSF et en l'absence de données de morbi-mortalité, il n'est pas attendu de la spécialité MOZOBIL en association à un G-CSF, d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, dans cette indication, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MOZOBIL en association avec un G-CSF.

** Circulaire ministérielle sur les schémas inter-régionaux d'organisation sanitaire : circulaire DHOS 14/02/2007 relative aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules souches hématopoïétiques*

Le service médical rendu par MOZOBIL, en association au G-CSF, chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules souches progénitrices se mobilisent mal est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe, MOZOBIL en association au G-CSF, apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La greffe de cellules souches périphériques (CSP) permet une récupération hématologique plus rapide que la greffe de moelle osseuse (MO) pour les polynucléaires et surtout les plaquettes, sans doute parce que le prélèvement périphérique après stimulation est plus riche en cellules souches que le prélèvement médullaire.

La cytapphérèse après stimulation par les facteurs de croissance leucocytaire (GRANOCYTE ou NEUPOGEN) est une procédure plus simple à mettre en œuvre que le prélèvement de moelle osseuse : réalisable en ambulatoire, elle est faite à distance de la reperfusion, ne nécessite pas d'anesthésie générale, permet une récupération plus rapide d'un nombre de

plaquettes suffisant, l'avantage étant plus réduit pour la récupération leucocytaire. Au total, les soins adjuvants sont moins importants avec les CSP qu'avec la MO, avec une récupération hématologique plus rapide.

En cas d'échec de la collecte, défini par un greffon contenant moins de 2×10^6 cellules CD34+/kg, une remobilisation peut être envisagée à distance de la première en utilisant les stratégies précitées.

Au regard des données disponibles, MOZOBIL (240 µg/kg) en association au G-CSF (10 µg/kg) peut être proposé aux patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

4.4. Population cible

La population cible de MOZOBIL est représentée par les patients atteints d'un lymphome ou d'un myélome multiple qui nécessitent une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et dont les cellules se mobilisent mal.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon les données épidémiologiques issues du rapport d'activité de prélèvement et de greffe pour l'année 2008 de l'Agence de la Biomédecine⁶, 2 951 greffes autologues ont été réalisées en 2008 correspondant 75% de la population
- Selon les experts, environ 25% des ces patients sont de mauvais mobilisateurs (75% seraient de bon mobilisateurs) de cellules souches hématopoïétiques.

En 2008, les 2 951 greffes réalisées concernent les patients « bon mobilisateurs ».

Ainsi, la population cible de MOZOBIL peut être estimée à 983 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Demande d'étude :

A la demande de la DGS, la Commission demande, dans les 18 mois suivant l'inscription, la mise en place d'une étude permettant de connaître les conditions de prescription de Mozobil en France. Si le registre européen ne permet pas de répondre à cette demande une étude spécifique devra être mise en place.

⁶ Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2008. Agence de Biomédecine www.agence-biomedecine.fr