

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
17 décembre 2014

MOZOBIL 20mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 1,2 ml (CIP : 34009 397 153 7 7)

Laboratoire SANOFI AVENTIS France

DCI	Plérixafort
Code ATC (2009)	L03AX16 (immunostimulants)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible, à la demande de la Commission de la Transparence, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Mozobil est indiqué en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients adultes atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal »

SMR	Le service médical rendu reste important
ASMR	Dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe, , l'amélioration du service médical rendu de MOZOBIL en association au G-CSF reste modérée (ASMR III) chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.
Place dans la stratégie thérapeutique	MOZOBIL est un médicament de seconde intention, dans le cadre de 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
Recommandations	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 31 juillet 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 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
Classification ATC	2009 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 : Immunostimulants L03A : Immunostimulants L03AX : Autres immunostimulants L03AX16 : Plérixafort

02 CONTEXTE

Dans son avis du 16 décembre 2009 relatif à la spécialité MOZOBIL, la Commission de la transparence avait conclu à :

- un SMR important,
- une ASMR III dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe, en association au G-CSF, chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé avait demandé la mise en place d'une étude permettant de connaître les conditions de prescription de Mozobil en France dans les 18 mois suivant l'inscription. Si le registre européen ne permettait pas de répondre à cette demande une étude spécifique devait être mise en place.

Le rapport final de l'étude OSMOZ (étude post-inscription réalisée afin de répondre à la demande de la DGS) a été déposé le 14 mars 2013 ; dans ce contexte, après examen de cette étude, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer MOZOBIL, afin de pouvoir tenir compte des résultats de cette étude.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE^{1,2,3}

La prise en charge des lymphomes non hodgkinien et des myélomes multiples repose principalement sur des chimiothérapies à hautes doses, souvent à l'origine d'aplasie médullaire ; une restauration de l'hématopoïèse est alors nécessaire.

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.

Les cellules souches hématopoïétiques, peuvent être prélevées dans le sang périphérique par cytophérèse, réalisée usuellement après mobilisation de la moelle vers le sang périphérique grâce aux facteurs de croissance leucocytaire G-CSF (GRANOCYTE ou NEUPOGEN). C'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. Le G-CSF est soit administré seul (mobilisation en état stable « steady state »), soit au décours d'une chimiothérapie en sortie d'aplasie. Dans ce dernier cas, les rendements sont plus élevés.

Au total, les soins adjuvants sont moins importants avec les CSP qu'avec la MO, avec une récupération hématologique plus rapide.

Les doses de cellules nécessaires pour constituer un greffon sont évaluées en progéniteurs CD34+/kg. On estime qu'un greffon convenable contient plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg. Avec des doses comprises entre 2 et 5×10^6 cellules CD34+/kg, la greffe demeure cependant possible.

Un problème récurrent persiste cependant avec le choix de l'attitude à adopter chez les malades pour lesquels la constitution d'un greffon de richesse suffisante ne peut être obtenue.

Ainsi en cas d'échec de la collecte, définie 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 (G-CSF) ou avec l'utilisation de plérixafor (MOZOBIL) en association avec celles-ci.

En effet, le plérixafor (MOZOBIL), disponible depuis 2009, possède un mode d'action différent des G-CSF permettant d'enrichir le greffon et d'obtenir des greffons pour autogreffes chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple qui mobilisent mal.

¹ Ghielmini M. et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1 : diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma 5FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Annals of Oncology 24 : 561-576,2013.

² Dreyling M. et al. ESMO consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2 : mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Annals of Oncology 24 : 857-877,2013.

³ P. Moreau et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi133–vi137, 2013; Published online 16 August 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'autre traitement qui permette de mobiliser des cellules souches hématopoïétiques au-delà de l'utilisation de G-CSF [NEUPOGEN, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM (filgrastim) et GRANOCYTE (lénograstim)]. Une nouvelle mobilisation, à distance de la première, peut également être envisagée en utilisant les stratégies précitées (G-CSF)

06.2 Autres technologies de santé

Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse peut être proposé dans certains cas.

► Conclusion

Il n'existe pas d'autres traitements médicamenteux cliniquement pertinents à l'exception du G-CSF réutilisé à distance de la première mobilisation.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les données transmises par le laboratoire, en Europe, MOZOBIL est pris en charge dans tous les pays dans lesquels il est commercialisé.

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis	16 décembre 2009 Inscription collectivités
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
SMR (libellé)	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.
ASMR (libellé)	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.
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.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé des données de suivi à long terme des études pivots initiales (3101 et 3102), intégrées dans les avis de la Commission (16/12/2009) ; ces données sont présentées dans le paragraphe 9.1.1.

Le laboratoire a présenté 7 nouvelles études issues de la littérature qui ont évalué l'intérêt du plérixafor dans la mobilisation des souches hématopoïétiques, dans différentes stratégies et chez différents patients (bon ou mauvais mobilisateurs) ainsi que les facteurs prédictifs potentiels d'une mauvaise mobilisation :

- L'étude Basak 2011⁴ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du plérixafor chez des patients avec myélome multiple éligibles à une deuxième autogreffe par rapport à des patients non greffés,
- L'étude Varmavuo 2012⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du plérixafor sur la concentration du CD34+ chez des patients mauvais mobilisateurs. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, avant-après, rétrospective, monocentrique, ses résultats, difficilement interprétables ; elle ne sera pas détaillée dans cet avis.
- L'étude Smith 2013⁶ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du plérixafor dans une stratégie à la demande, en association au G-CSF, chez des patients mauvais mobilisateurs. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, rétrospective, monocentrique, reposant sur une analyse descriptive, ses résultats, difficilement interprétables ; elle ne sera pas détaillée dans cet avis.
- L'étude Yuan 2014⁷ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du plérixafor chez des patients mauvais mobilisateurs avec lymphome hodgkinien. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, rétrospective, monocentrique, reposant sur une analyse descriptive, ses résultats, difficilement interprétables ; elle ne sera pas détaillée dans cet avis.
- L'étude Varmavuo 2014⁸ dont l'objectif était d'évaluer les effets à long terme d'une autogreffe chez des patients avec lymphome non hodgkinien,
- Les études Lanza 2014⁹ et Abhyankar 2012¹⁰ dont l'objectif était de déterminer les facteurs potentiels prédictifs d'une mauvaise mobilisation; les résultats de cette étude ne seront pas développés dans cet avis.

Le laboratoire a également déposé des données issues d'un programme d'usage compassionnel qui seront présentées dans le paragraphe 9.1.4.

⁴ Basak GW et al. Haematopoietic stem cell mobilization with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma transplanted with autologous stem cells. *Eur J Haematol*. 2011; 86:488-95.

⁵ Varmavuo V et al. Pre-emptive plerixafor injection increases blood neutrophil, lymphocyte and monocyte counts in addition to CD34+ counts in patients with non-Hodgkin lymphoma mobilizing poorly with chemotherapy plus G-CSF: Potential implications for apheresis and graft composition. *Transfus Apher Sci*. 2012;46:257-62.

⁶ Smith VR et al. Just-in-time rescue plerixafor in combination with chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Am J Hematol*. 2013 Sep;88:754-7.

⁷ Yuan S et al. Efficacy of just-in-time plerixafor rescue for Hodgkin's lymphoma patients with poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion*. Epub 2014 24.

⁸ Varmavuo V et al. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion*. 2014;54:1243-50.

⁹ Lanza F, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion*. 2014 Feb;54:331-9.

¹⁰ Abhyankar S et al. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:483-7.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude post-inscription OZMOZ qui sera détaillée dans le paragraphe 9.1.5.

9.1.1 Rappel des données des études 3101 et 3102 (avis CT du 16/12/2009)

« 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 (n=298) : 89 (59,3%) versus 29 (19,6%), $p < 0,001$,
- étude 3102 (n=302) : 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 rattrapage¹¹ 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.

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 ».

9.1.2 Données de suivi à long terme des études 3101 et 3102

L'objectif du suivi à long terme des études 3101 et 3102 était l'évaluation sur 5 ans de la survie globale, la survie sans progression et des rechutes observées chez les patients des études initiales, après administration d'une seule dose de Mozobil.

Dans le suivi de l'étude 3101, seuls 167/289 patients ont été suivis.

A 5 ans aucune différence en termes de médiane de survie globale et de médiane de survie sans progression n'a été observée entre les groupes placebo et plérixafor.

Au total, des décès ont été observés chez 64 patients (22%) : 24 dans le groupe placebo et 38 dans le groupe plérixafor (patients non inclus dans le suivi).

Dans le suivi de l'étude 3102, seuls 163/294 patients ont été suivis.

A 5 ans, aucune différence en termes de médiane de survie globale et de médiane de survie sans progression n'a été observée entre les groupes placebo et plérixafor.

Au total, des décès ont été observés chez 40 patients (14%) : 20 dans le groupe placebo et 20 dans le groupe plérixafor (patients non inclus dans le suivi).

¹¹ 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.

9.1.3 Nouvelles données d'efficacité (bibliographie)

Etude Basak 2011⁴

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective était de comparer l'efficacité du plérixafor associé au G-CSF en termes de nombre de patients ayant eu une collecte d'au moins 2×10^6 CD4+/kg chez des patients nécessitant une seconde greffe de cellule souches aux patients n'en nécessitant pas.

Le recueil des données, fondé sur le registre du Groupe Leucémie d'Europe Centrale et de l'Est (CELG) a eu lieu entre juin et septembre 2010.

Les critères d'inclusion étaient : patients avec myélome multiple, éligible à une autogreffe, en échec des protocoles conventionnels ou faible mobilisateurs, avec des leucocytes $> 2,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $> 85 \times 10^9/L$ et un taux de créatinine sérique $< 1,5$ mg/dL.

Au total, 76 patients ont été inclus (30 précédemment greffés et 46 non greffés).

Les patients déjà greffés avaient eu plus de cycles de chimiothérapie, avaient été plus traités par bortézomib et avaient un profil hématologiques plus défavorable (plus de patients avec leucocytes $< 4 \times 10^9/L$ et plaquettes $< 150 \times 10^9/L$) que les patients non greffés.

L'analyse n'a pas mis en évidence de différence en termes de nombre de patients ayant eu une collecte d'au moins 2×10^6 CD4+/kg (critère principal) chez les patients greffés précédemment (21/30 patients, 70%) ou non (38/46 patients, 82,6%), NS.

Etude Varmavuo 2014⁸

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective était de comparer le niveau de restauration de l'hématopoïèse et l'évolution post-autogreffe chez des patients souffrant d'un lymphome non Hodgkinien, mauvais mobilisateurs et traités par plérixafor par rapport à des patients non traités par plérixafor.

Les patients inclus sont issus de deux hôpitaux finlandais et les données ont été recueillies entre 2009 et 2011.

Les critères d'inclusion étaient : patients avec lymphome non hodgkinien, mobilisés par une chimiothérapie suivie de l'administration de G-CSF associée au plérixafor (mauvais mobilisateurs) ou non.

Au total, 89 patients ont été inclus (33 traités par plérixafor et 56 non traités par plérixafor). Les groupes étaient comparables à l'inclusion.

L'analyse n'a pas mis en évidence de différence en termes de :

- Taux médian de cellules collectés : $3,50 \times 10^6$ /kg [2,10 ; 8,94] versus $4,16 \times 10^6$ /kg [2 ; 18,60], NS,
- Temps de récupération après la greffe :
 - Neutrophiles : 10 jours [8 ; 81] versus 10 jours [8 ; 21],
 - Plaquettes : 14 jours [10 ; 165] versus 10 jours [10 ; 91].

Compte tenu de la méthodologie de ces deux études observationnelles, rétrospectives, non randomisées, réalisée chez des patients non comparables en fonction des groupes de traitement, leurs résultats sont difficilement interprétables.

9.1.4 Données issues des programmes compassionnels

Données issue d'un programme compassionnel européen¹² :

Ce programme d'usage compassionnel s'est déroulé entre mai 2008 et août 2009. Il a fait l'objet d'une approbation par les autorités compétentes dans chacun des pays (Autriche, Belgique, Croatie, République Tchèque, Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Portugal, Slovaquie, Espagne, Royaume-Uni). L'ensemble des données de ce programme ont été colligées nationalement puis adressées au Consortium Européen pour la Mobilisation des Cellules Souches (ECOSM *European Consortium of Stem cell Mobilization*).

Dans ce programme, le G-CSF était administré quatre matins de suite. Le 4^{ème} soir, les patients recevaient du plérixafor, 11 heures avant la cytophérèse. Le 5^{ème} jour, les patients recevaient une injection de G-CSF 1 heure avant la cytophérèse. Si plusieurs jours de collecte étaient nécessaires, les injections de G-CSF et de plérixafor étaient répétées quotidiennement, pour un maximum de 7 jours.

Les patients inclus dans ce programme étaient soit :

- en échec de mobilisation de collecte de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe,
- des patients susceptibles de ne pas avoir un taux suffisant de CD34+ dans le sang périphérique au cours de la procédure de mobilisation (appréciation par le médecin).

Au total, 580 patients ont été inclus dont 304 (54,4%) hommes.

Parmi les 580 patients, 270 (46,6%) avaient un diagnostic de lymphome non hodgkinien, 54 (9,3%) un lymphome hodgkinien et 256 (44,1%) un myélome multiple.

L'âge médian était de 57 ans.

L'objectif minimal de collecte de $2,0 \times 10^6$ CD34+/Kg a été atteint chez :

- 175 patients présentant un lymphome non Hodgkinien soit 64,8% de la population
- 44 patients présentant un lymphome Hodgkinien soit 81,5% de la population
- 209 patients présentant un myélome multiple soit 81,6% de la population.

Données issues des programmes nord-américains

Deol et al.¹³ ont rapporté les résultats d'une étude américaine mono-centrique dont l'objectif était d'évaluer le suivi à long-terme des patients en échec de mobilisation ayant eu une autogreffe suite à une mobilisation par plérixafor.

Entre mars 2006 et janvier 2009, 49 patients en échec de mobilisation ont été inclus dans le programme.

En termes d'efficacité, une collecte $\geq 2,5 \times 10^6$ cellules/kg a été réalisée chez 33 patients (67%) :

- 16 patients souffrant de MM
- 13 patients souffrant de LNH
- 4 patients atteints de LH.

Sheppard et al.¹⁴ ont décrit l'utilisation du plérixafor au Canada lors du programme d'accès spécial (SAP) canadien.

Treize centres de greffe ont participé à ce programme, entre janvier 2011 et mars 2012.

¹² Hübel K et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients. A subgroup analysis of the European Consortium of stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1046-50.

¹³ Deol A et al. Long-term follow up of patients proceeding to transplant using plerixafor mobilized stem cells and incidence of secondary myelodysplastic syndrome/AML. *Bone Marrow Transplant*. 2013 ; 48:1112-6.

¹⁴ Sheppard D et al. A plerixafor-based strategy allows adequate hematopoietic stem cell collection in poor mobilizers: results from the Canadian Special Access Program. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49:751-5.

Au total, 132 patients ont été inclus dont 41 patients avec un MM et 85 patients avec un lymphome (6 avec un autre diagnostic).

Au total, 71% des patients ont atteint le seuil de collecte ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellules/kg).

9.1.5 Données issues de l'étude post-inscription OSMOZ

Pour répondre à la demande de la DGS, le laboratoire a mis en place le registre OSMOZ, registre national basé sur un recrutement exhaustif qui a été proposé à l'ensemble des 38 centres de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par cytophérèse identifiés en 2009 en France (Agence de Biomédecine, rapport 2009).

Principaux résultats observés (pour le détail se reporter à l'annexe) :

1. Caractéristiques des patients traités : 262 patients ont été inclus. Parmi eux, 116 (44%) avaient un antécédent de mobilisation et 146 (56%) n'en avaient pas.

L'indication de Mozobil® apparaît critiquable chez 14,1% des patients inclus (37/262) pour lesquels le taux de CD34 circulantes n'était pas renseigné et chez 6,1% (16/262) des patients inclus pour qui le taux de CD34 circulantes était élevé, ≥ 20 /microl (bons répondeurs théoriques).

Six patients mineurs ont été inclus, ils étaient atteints de tumeurs solides (neuroblastome, néphroblastome, sarcome...)

Le diagnostic ayant conduit à la prescription de Mozobil® était un myélome dans 45% (n=119) de cas, un LHN dans 36% des cas (n=95) et une maladie de Hodgkin dans 10% des cas. Des prescriptions hors indication de l'AMM ont été relevées pour 8% des patients (n=21).

Quasiment tous les patients avaient eu au moins une chimiothérapie antérieure (avec pour 44% d'entre eux, un seul protocole reçu). Et 17% des patients avaient été traités antérieurement par radiothérapie. Il est noté l'absence de corrélation entre le nombre de cycles reçus et le niveau de mobilisation. Enfin, 12% des patients (n=30) avaient reçu une greffe antérieure (autologue dans tous les cas).

2. Modalités de la collecte par mobilisations par Mozobil® :

Le motif de prescription de Mozobil® était des résultats de mobilisation insuffisants dans 76% des cas et/ou une collecte insuffisante dans 38% des cas, et une autre raison dans 7% des cas.

Tous les patients ont bien reçu Mozobil® en complément du G-CSF.

Un tiers des patients a reçu une chimiothérapie de mobilisation suivi de G-CSF et Mozobil®: 38% en cas d'absence de mobilisation antérieure et 19% en cas de mobilisation antérieure.

3. Résultats de la mobilisation par Mozobil® :

Suite à cette mobilisation, au moins une cytophérèse a été réalisée pour 97% des patients.

L'objectif de collecte a été atteint pour 75,3% des patients (192/255): 81,1% des patients avec antécédent de mobilisation et 70,8% des patients sans antécédent de mobilisation.

Le nombre de CD34 collectées (greffon) est de $4,43.10^6$ (0,1-16,4)/kg en médiane, et $5,1 \pm 2,9.10^6$ /kg en moyenne. Il est similaire que les patients aient eu un ATCD de mobilisation ou non. Par contre, le bénéfice de Mozobil® (atteinte de l'objectif de collecte) semble moindre chez les patients qui avaient un taux de CD34 circulantes faibles (< 5 CD34 / μ l) pour lesquels l'objectif n'est atteint que dans 62% des cas.

Selon la pathologie, l'objectif est atteint dans 78% des cas de LNH, 88% des cas de maladie de Hodgkin et 70% des cas de myélome multiple.

4. Tolérance : en dehors d'un cas d'allergie modérée (classé en EI grave), la tolérance de Mozobil a été rassurante.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données de pharmacovigilance

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période entre le 16 juin 2009 et le 15 décembre 2011, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

La revue des derniers PBER (Periodic Benefit Risk Evaluation report), couvrant la période entre le 16 décembre 2011 et le 15 décembre 2013 a conduit à l'ajout des « réactions allergiques incluant les réactions anaphylactiques et choc anaphylactique ». Par ailleurs, une revue cumulative sur « les rêves anormaux et les cauchemars » a été effectuée et a donné lieu à une modification du RCP.

A noter que les signaux suivants sont « en cours d'évaluation » dans le cadre du PSUR couvrant la période 16/12/2012 au 15/12/2013 : insuffisance rénale, hallucination, splénomégalie, syndrome myélodysplasique secondaire /angiomyolipomes, inefficacité, rêves anormaux et cauchemars (ces deux derniers effets indésirables ont été ajoutés en 4.8 du RCP). La fréquence des PSUR a été modifiée, en passant d'annuel à triennal.

Enfin, en mars 2013, Sanofi a informé les autorités de santé des pays où MOZOBIL est approuvé ou en cours d'approbation, de la publication d'une étude publiée dans Bone Marrow Transplantation par Deol et al¹³, intitulée « Long term follow up of patients proceeding to transplant using plérixafor mobilized stem cells and incidence of secondary myelodysplastic syndrome ». Cet article rapportait une incidence supérieure de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aigüe myéloïde (LAM) secondaires chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) ou d'un myélome multiple (MM) et traités par plérixafor en vue d'une autogreffe de cellules souches, comparée à l'incidence attendue chez les patients non traités par plérixafor selon une revue de la littérature faite par les auteurs.

Suite à cette publication, une recherche dans la base de données internationale de pharmacovigilance, ainsi que l'analyse des cas recueillis dans le cadre des études de suivi au long cours (études AMD3100-3101LTF et AMD3100-3102LTF), n'a révélé aucun signal en relation avec la survenue de cancers secondaires (SMD/LAM) suite à l'utilisation de MOZOBIL comme traitement de mobilisation chez les patients atteints de lymphomes ou de myélomes multiples.

9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été : insomnie, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, gêne épigastrique, dyspepsie, météorisme, constipation, flatulences, hypoesthésie buccale, sécheresse buccale, sensations vertigineuses, céphalées, hyperhidrose, érythème, arthralgies, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, malaise.

Suite au PSUR couvrant la période du 16/12/2012 au 15/12/2013, une discussion sur les « poor mobilisers » est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA dans le cadre d'une procédure post-AMM pour proposer une modification du libellé en 4.2 (Posologie).

09.3 Données de vente

Selon les données du GERS fournies par le laboratoire, les ventes de MOZOBIL en 2013 étaient de 786 flacons.

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données justifiant de l'intérêt de MOZOBIL dans 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 reposent sur des données de suivi à long terme des études pivots initiales (3101 et 3102), 7 nouvelles études issues de la littérature, les données issues de programmes compassionnels, européens et américaines et celles de l'étude post-inscription OSMOZ.

Principales données d'efficacité

Rappel des conclusions de l'avis rendu en 2009 :

Dans les deux études pivot (3101 et 3102), 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 (n=298) : 89 (59,3%) versus 29 (19,6%), $p < 0,001$,
- étude 3102 (n=302) : 106 (71,6%) versus 53 (34,4%), $p < 0,001$.

Seuls 167 des 289 patients de l'étude 3101 ont été suivis.

A 5 ans aucune différence en termes de médiane de survie globale et de médiane de survie sans progression n'a été observée entre les groupes placebo et plérixafor.

Au total (dans l'étude initiale et le suivi) des décès ont été observés chez 64 patients (22%) : 24 dans le groupe placebo et 38 dans le groupe plérixafor.

Seuls 163 des 294 patients de l'étude 3102 ont été suivis.

A 5 ans, aucune différence en termes de médiane de survie globale et de médiane de survie sans progression n'a été observée entre les groupes placebo et plérixafor.

Au total (dans l'étude initiale et le suivi) des décès ont été observés chez 40 patients (14%) : 20 dans le groupe placebo et 20 dans le groupe plérixafor.

Dans les données bibliographiques fournies, l'intérêt du plérixafor dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques a été évalué dans différentes stratégies et chez de patients bon ou mauvais mobilisateurs. Les facteurs prédictifs potentiels d'une mauvaise mobilisation ont aussi été étudiés. Ces études (observationnelles, rétrospectives, monocentriques pour la plupart), montrent, en conditions réelles d'utilisation, l'efficacité du plérixafor en termes de nombre de patients ayant eu une collecte d'au moins 2×10^6 CD4+/kg.

Les données issues des programmes compassionnels montrent quant à elles que l'objectif minimal de collecte de $2,0 \times 10^6$ CD34+/Kg a été atteint chez 65 à 80% des patients traités.

Les résultats de l'étude OSMOZ (registre national basé sur un recrutement exhaustif des 38 centres de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques), apportent des éléments de réponse aux questions de la Direction Générale de la Santé et de la Commission et ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de Mozobil.

Le descriptif fourni par les 5 centres ayant plus de 20% de patients collectés ayant reçu du Mozobil, ne semble pas indiquer de dérive significative de cette prescription.

Le schéma décrivant les modalités de prise en charge des patients présenté par le laboratoire confirme que pour les patients jugés « mauvais mobilisateurs » dès la première tentative de mobilisation, certaines équipes décident d'ajouter immédiatement Mozobil. Ce qui semble acceptable tant sur le plan carcinologique (ne pas laisser le temps à la maladie d'évoluer) que sur le plan économique (éviter une tentative de collecte de CSP vaine). Il serait toutefois intéressant qu'un seuil établi de ce taux de CD34 figure dans l'AMM.

Néanmoins, il n'est pas certain que les modalités de la collecte fassent l'objet d'une concertation collégiale (entre le médecin prescripteur (hématologue) et le médecin préleveur) dans tous les centres en France alors que ceci semble important.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été : insomnie, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, gêne épigastrique, dyspepsie, météorisme, constipation, flatulences, hypoesthésie buccale, sécheresse buccale, sensations vertigineuses, céphalées, hyperhidrose, érythème, arthralgies, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, malaise.

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et des derniers PBER n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilances ; néanmoins des ajouts ont été effectués dans le RCP en ce qui concerne les « réactions allergiques incluant les réactions anaphylactiques et choc anaphylactique » et « les rêves anormaux et les cauchemars »

Discussion :

Les nouvelles données disponibles, montrent, en conditions réelles d'utilisation, l'efficacité de MOZOBIL en association au G-CSF chez les patients mauvais mobilisateurs.

Par ailleurs, le profil de tolérance préalablement connu reste inchangé.

Aucune donnée comparant une remobilisation à distance de la première avec facteurs de croissance leucocytaire et l'ajout de MOZOBIL n'est actuellement disponible.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait mention d'aucune étude en cours ou à venir.

La prise en charge des lymphomes non hodgkinien et des myélomes multiples repose principalement sur des chimiothérapies hautes doses, souvent à l'origine d'aplasie médullaire. Dans ce contexte, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSP) va permettre de restaurer la moelle osseuse, via une cytophérèse.

La cytophérèse, réalisée usuellement après mobilisation et après stimulation par les facteurs de croissance leucocytaire G-CSF (GRANOCYTE ou NEUPOGEN), est une procédure plus simple à mettre en œuvre que le prélèvement de moelle osseuse (MO) : 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.

Le G-CSF est soit administré seul (mobilisation en état stable « steady state »), soit au décours d'une chimiothérapie en sortie d'aplasie. Dans ce dernier cas, les rendements sont plus élevés. Au total, les soins adjuvants sont moins importants avec les CSP qu'avec la MO, avec une récupération hématologique plus rapide.

Les doses de cellules nécessaires pour constituer un greffon sont évaluées en progéniteurs CD34+/kg. On estime qu'un greffon convenable contient entre 2 et 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Chez les patients pour lesquels la constitution d'un greffon de richesse suffisante ne peut être obtenue (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 (G-CSF), *ou*
- avec l'utilisation de plérixafor (MOZOBIL) en association avec celles-ci.

Place de MOZOBIL dans la stratégie thérapeutique :

Le plérixafor (MOZOBIL), disponible depuis 2009, possède un mode d'action différent des G-CSF permettant d'enrichir le greffon et d'obtenir des greffons pour autogreffes chez les patients adultes atteints de lymphome ou de myélome multiple qui mobilisent mal. Les données disponibles ont démontré l'efficacité du plérixafor (MOZOBIL) 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.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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 de santé publique :

Le poids sur la 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 de priorités de santé publique établies (amélioration de l'accès à la greffe¹⁵, Plan cancer).

Au vu des données disponibles pour les patients concernés par l'indication de l'AMM (patients dont les cellules se mobilisent mal), notamment :

- deux essais cliniques avec un suivi de 5 ans, montrant un bénéfice de l'association Mozobil-G-CSF versus la mobilisation par G-CSF seul en termes de pourcentage de patients répondeurs sans bénéfice sur la SSP ni sur la survie globale,
- et une étude d'utilisation de Mozobil (étude Osmoz) montrant une atteinte de l'objectif de collecte chez plus de 75% des patients sous Mozobil ainsi qu'une absence de dérive significative de l'utilisation de Mozobil par les praticiens. L'étude de la survie ne faisait pas partie des objectifs de cette étude, il n'est toujours pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité de l'ajout de Mozobil au G-CSF lors de la mobilisation de CSP.

Par ailleurs, l'impact sur l'organisation des soins qui pourrait être attendu de cette association est, à ce jour, difficilement quantifiable (données insuffisantes).

Ainsi, la spécialité Mozobil n'a pas été en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, la spécialité Mozobil en association avec un G-CSF n'a pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

*

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu de MOZOBIL 20 mg/ml, solution injectable reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une

¹⁵ 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

autogreffe chez les patients adultes atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal» et aux posologies de l'AMM.

011.2 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, l'amélioration du service médical rendu de MOZOBIL en association au G-CSF reste modérée (ASMR III) chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

011.3 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 2013 de l'Agence de la Biomédecine¹⁶, 3 110 greffes autologues ont été réalisées en 2013 dont 1306 chez des patients avec LNH (42%) et 1465 avec myélomes multiples (47,1%), soit un totale de 2 771 patients.
- Selon les experts, environ 30% de ces patients sont de mauvais mobilisateurs (70% seraient de bon mobilisateurs) de cellules souches hématopoïétiques.

Estimation :

Ainsi, la population cible de MOZOBIL peut être estimée à 900 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ Activité nationale de greffes et de prélèvements de CSH- Agence de la Biomédecine – 2013
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/accueil.htm>

RESULTATS FINAUX de l'ETUDE POST-INSCRIPTION sur MOZOBIL® (Registre OSMOZ des patients traités par MOZOBIL pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe)

Rappel de la demande d'étude

« A la demande de la DGS, la Commission a souhaité (avis du 16/12/2009), 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 ».

Le libellé de la demande du CEPS était le suivant :

« Le CEPS demande, de mettre en place un registre des patients traités dont les résultats devront être communiqués dans les 24 mois suivant l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. L'objectif de ce registre est de documenter, en pratique réelle, les conditions de prescription de Mozobil® en France :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, poids, diagnostic ayant conduit à la prescription de Mozobil® (myélome multiple, LNH ou autre), traitements antérieurs
- les conditions de prescription de cette spécialité :
 - motifs de la prescription : échec de mobilisation (taux de cellules CD34+ circulantes en pré-aphérèse) ou échec de collecte (taux de cellules CD34+ collectées lors de la cytophérèse),
 - détails de la prescription : posologie, durée du traitement, traitements associés
 - la qualité finale du greffon obtenu (taux de cellules CD34+ collectées).

La composition du comité scientifique indépendant de ce registre devra être soumise à la DGS ».

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place le registre OSMOZ avec l'objectif de documenter en pratique réelle les conditions de prescription du Mozobil® sur une période déterminée afin de répondre à la demande des autorités, à savoir : les caractéristiques des patients traités par Mozobil® (sexe, âge, poids, diagnostic ayant conduit à la prescription, traitements antérieurs), les conditions de prescription de la spécialité [motifs de la prescription : échec de mobilisation¹⁷ et/ou échec de collecte¹⁸, détails de la prescription (posologie, durée du traitement, traitements associés)] et la qualité finale du greffon obtenu (taux de cellules CD34+ collectés).

Méthodologie de l'étude OSMOZ

Il s'agit d'un registre national basé sur un recrutement exhaustif qui a été proposé à l'ensemble des 38 centres de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par cytophérèse identifiés à ce jour en France (Agence de Biomédecine, rapport 2009). Ce choix devait permettre notamment de minimiser le risque de biais en rapport avec un lien entre la prescription de Mozobil® et l'inclusion des patients. Tous les patients ayant reçu Mozobil® étaient éligibles sur la période d'inclusion [de novembre 2011 (premier patient inclus) à décembre 2012 (dernier inclus) ; [dernière administration de Mozobil® et dernière cytophérèse ont eu lieu le 29 Novembre 2012].

Les 38 centres de prélèvement de CSH par cytophérèse identifiés au moment du registre ont été sollicités pour participer au registre (sollicitation exhaustive de l'ensemble des centres de cytophérèse répartis sur le territoire français).

Dans un premier temps, les médecins (de ces 38 centres) en charge de la collecte de CSH ont été informés de la mise en place du registre demandé par les autorités de santé, par un courrier du Comité Scientifique Indépendant, puis contactés par le promoteur ou son représentant (société prestataire LINCOLN) afin d'évaluer leur souhait de participer au registre. En parallèle, tous les médecins hématologues potentiellement prescripteurs du Mozobil® ainsi que les pharmacies hospitalières ont été contactés (et informés de l'existence du registre mis en place uniquement dans les centres de cytophérèse) et il leur a été demandé dans la mesure du possible de faciliter la collecte des données du patient.

Tous les patients ayant reçu du Mozobil® en vue d'une autogreffe étaient éligibles sur la période d'inclusion (exhaustivité ; le seul critère d'exclusion était le fait d'être inclus dans un essai clinique interventionnel en

¹⁷ Mobilisation évaluée par le taux de cellules CD34+ circulants en pré-aphérèse (cellules CD34+/μL).

¹⁸ Collecte évaluée par le taux de cellules CD34 + collectées lors de la cytophérèse (10⁶/kg).

cours évaluant Mozobil®). Tous les patients d'un centre de cytophérèse ayant accepté de participer au registre devaient être inclus sans discontinuité chronologique (recrutement consécutif). Les patients avaient déjà reçu Mozobil® lors de leur inclusion dans le registre.

Seuls 33 des 38 centres de cytophérèse (86,8%) ont accepté de participer au registre OSMOZ: 19 centres EFS et 14 centres non EFS. Cinq centres n'ont pas participé pour manque de disponibilité ou d'accès aux données des patients pour remplir correctement l'eCRF. Un des centres participants (Hôpital Saint-Antoine, Paris) n'a pas inclus de patients. Au total, 262 patients ont été inclus.

Le centre ayant inclus le plus de patients est l'Hôpital Cochin à Paris avec 35 patients (13%).

Principaux résultats et discussion

5. La représentativité des centres est acceptable malgré les 5 refus de participation (13%) dont celui de l'IGR.

En cas de registre, l'inclusion des patients doit être exhaustive.

Pourtant, il est précisé que la représentativité globale des patients du registre n'est que d'environ 65%, ce qui est décevant pour un registre (calcul par rapport aux patients traités par Mozobil inclus ou non dans le registre (*ie* inclus dans des centres participants ou non au registre)).

A noter : Les centres non participants (13% des centres préleveurs) représenteraient 16% des ventes de Mozobil®.

6. Parmi les patients collectés en 2012, dans le registre et hors registre (données dont dispose le laboratoire par ailleurs), la proportion des patients traités par Mozobil® représente 14% [1,9% ; 41,8%].
Remarque : Il y aurait lieu de revoir les centres où la proportion de patients collectés sous Mozobil® excède largement la moyenne, afin d'en analyser les raisons : excès d'indication de Mozobil® ? élargissement des indications d'autogreffes ? ...

7. Les résultats du registre OSMOZ sont présentés différemment de ce qui avait été prévu au protocole : patients avec ou sans ATCD de mobilisation (ATCM+ ou -) et 6 sous-catégories en fonction du taux de CD34 circulantes lors du dernier cycle de mobilisation avant Mozobil®. Cela rend la lecture plus difficile, mais est acceptable car plus objectif que les sous-groupes initialement définis (manque de consensus sur le seuil de CD34 circulantes pour la définition de bon/mauvais mobilisateurs).

8. Caractéristiques des patients traités : 262 patients ont été inclus. Parmi eux, 116 (44%) avaient un antécédent de mobilisation et 146 (56%) n'en avaient pas.

Il faut signaler que l'indication de Mozobil® apparaît critiquable chez 14,1% des patients inclus (37/262) pour lesquels le taux de CD34 circulantes n'était pas renseigné et chez 6,1% (16/262) des patients inclus pour qui le taux de CD34 circulantes était élevé, ≥ 20 /microl (bons répondeurs théoriques). *Le profil de ces patients est présenté.*

Les caractéristiques des patients sont globalement assez similaires entre les différents sous-groupes (table 3). A noter, toutefois, que la part des patients de plus de 60 ans (facteur de risque de mauvaise mobilisation) est plus élevée chez les patients sans antécédent de mobilisation (43% (n=63) versus 29%).

Six patients mineurs ont été inclus, ils étaient atteints de tumeurs solides (neuroblastome, néphroblastome, sarcome...)

Le diagnostic ayant conduit à la prescription de Mozobil® était un myélome dans 45% (n=119) de cas, un LHN dans 36% des cas (n=95) et une maladie de Hodgkin dans 10% des cas. Des prescriptions hors indication de l'AMM ont été relevées pour 8% des patients (n=21) : notamment, un carcinome (n=3), un sarcome de Ewing (n=5), une LAL (n=3), un neuroblastome (3 patients de 2 à 4 ans) et un cas de néphroblastome (âgé de 4 ans), un cancer du testicule (n=2), et un cas de LAM, de leucémie à plasmocyte et de ostéosarcome.

Concernant le statut de la maladie, 29% des patients étaient en réponse complète, 31% en très bonne réponse partielle et 19% en réponse partielle. Ces pourcentages étaient assez similaires selon l'existence ou non d'un antécédent de mobilisation.

Quasiment tous les patients avaient eu au moins une chimiothérapie antérieure (avec pour 44% d'entre eux, un seul protocole reçu). Et 17% des patients avaient été traités antérieurement par radiothérapie. Il est noté l'absence de corrélation évidente entre le nombre de cycles reçus et le niveau de mobilisation. Enfin, 12% des patients (n=30) avaient reçu une greffe antérieure (autologue dans tous les cas).

Pour les résultats des cycles de mobilisation antérieure il est précisé que l'objectif de collecte (fixé par les médecins) était plus élevé qu'à l'habitude (p39).

9. Modalités de la collecte par mobilisations par Mozobil® :
Le motif de prescription de Mozobil® était des résultats de mobilisation insuffisants dans 76% des cas et/ou une collecte insuffisante dans 38% des cas, et une autre raison dans 7% des cas. (p41).
La majorité (92%, n=240) des patients a eu un cycle de mobilisation par Mozobil® ; 7% ont eu deux cycles et 3 patients ont eu trois cycles. Ces données étaient similaires selon les deux groupes.
Tous les patients ont bien reçu Mozobil® en complément du G-CSF.
Un tiers des patients a reçu une chimiothérapie de mobilisation (en complément de G-CSF et Mozobil®) : 38% en cas d'absence de mobilisation antérieure et 19% en cas de mobilisation antérieure.
10. Résultats de la mobilisation par Mozobil® :
Suite à cette mobilisation, au moins une cytophérèse a été réalisée chez 97% des patients (elle était contre-indiquée chez 7 patients en échec de mobilisation) : une seule cytophérèse pour 63% des patients et deux, trois, quatre pour respectivement 32%, 4% et 1% des patients.
- L'objectif de collecte a été atteint pour 75,3% des patients** (192/255) : 81,1% des patients avec antécédent de mobilisation et 70,8% des patients sans antécédent de mobilisation. Ce résultat est basé sur le taux de CD34 circulantes et sur la qualité du greffon (concentration de CD34 au niveau du greffon).
Le nombre de CD34 collectées (greffon) est de $4,43.10^6$ (0,1-16,4)/kg en médiane, et $5,1 \pm 2,9. 10^6$ /kg en moyenne. Il est similaire que les patients aient eu un ATCD de mobilisation ou non.
Par contre, le bénéfice de Mozobil® (atteinte de l'objectif de collecte) semble moindre chez les patients qui avaient un taux de CD34 circulantes faibles (<5 CD34 / μ l) pour lesquels l'objectif n'est atteint que dans 62% des cas.
Selon la pathologie, l'objectif est atteint dans 78% des cas de LNH, 88% des cas de maladie de Hodgkin et 70% des cas de myélome multiple.
Chez les plus de 60 ans, ces données sont encourageantes avec une atteinte de l'objectif pour 72% des patients.
Il est à noter que la qualité du greffon est diminuée après une chimiothérapie par Fludarabine, Melphalan ou Lenalinomide. Par contre, le taux initial de plaquettes et le nombre de facteurs de risque de mauvaise mobilisation ne semblent pas discriminants.
11. Tolérance : en dehors d'un cas d'allergie modérée (classé en EI grave), la tolérance de Mozobil a été rassurante.

Conclusion :

- le rapport déposé est de bonne qualité mais parfois confus,
 - les résultats apportent des éléments de réponse aux questions de la Direction générale de la santé et de la Commission. Ils ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de Mozobil.
 - Toutefois, un complément d'information est souhaitable pour clarifier les deux points suivants :
 - l'exhaustivité des patients traités n'a pas été atteinte, ce qui pour une étude sur « registre » est décevant (représentativité des patients non parfaite). Aussi, pour il semble nécessaire d'obtenir des informations supplémentaires (d'après les informations dont dispose le laboratoire Genzyme SAS sur les patients du registre et les patients hors-registre) sur les centres non participant au registre ainsi que sur les centres où la proportion de patients collectés sous MOZOBIL est très élevée (utilisation de MOZOBIL dans plus de 20% des cas de collectes de CSP) afin d'en connaître les raisons (notamment sur ces derniers centres : excès d'indication de MOZOBIL ?, élargissement des indications d'autogreffes ?...).
- Si le recueil des informations médicales est très complet comme demandé par le groupe «Intérêt de santé publique et études post-inscription» (ISPEP), il apparaît que la succession des différentes étapes de la collecte est parfois confuse. Il conviendrait donc de clarifier le déroulé de la collecte [chimiothérapie oui/non, phase de stimulation sous G-CSF, évaluation des CD34 mobilisés, introduction de MOZOBIL oui/non, nouvelle évaluation des CD34 circulantes, décision ou non de faire une cytophérèse] et dans ce schéma, de préciser si l'utilisation de MOZOBIL est parfois privilégiée par rapport à une chimiothérapie (et pour quelle raison).

Analyse des données complémentaires fournies secondairement par le laboratoire (Annexe 3 du dossier du laboratoire)

A la lecture des réponses du laboratoire aux questionnements de l'expertise (ci-dessus) sur le rapport de résultats de l'étude OSMOZ, il apparaît que :

- il n'est pas certain que les modalités de la collecte fassent l'objet d'une concertation collégiale (entre le médecin prescripteur (hématologue) et le médecin préleveur) dans tous les centres en France alors que ceci semble important.
- le descriptif fourni des 5 centres ayant plus de 20% de patients (collectés) ayant reçu du Mozobil, présentant aussi les raisons de la prescription de Mozobil, ne semble pas indiquer de dérive significative de cette prescription.
- le schéma décrivant les modalités de prise en charge des patients présenté par le laboratoire confirme que pour les patients jugés « mauvais mobilisateurs » dès la première tentative de mobilisation, sur la base d'un taux insuffisant de CD34 circulantes après G-CSF seul, certaines équipes décident d'ajouter tout de suite le traitement par Mozobil. Ceci peut être considéré comme acceptable tant sur le plan carcinologique (ne pas laisser le temps à la maladie d'évoluer) que sur le plan économique (éviter une tentative de collecte de CSP vaine). Il serait toutefois intéressant qu'un seuil établi de ce taux de CD34 figure dans l'AMM.

Annexe : Schéma des modalités de prise en charge des patients

