HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
4 MARS 2020

plérixafor
MOZOBIL 20 mg/ml, solution injectable

Nouvelle indication

L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :
- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la stratégie de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides.

◗ Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) est réalisée par l'utilisation de facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) administrés seuls ou au décours d'une chimiothérapie en sortie d'aplasie. La collecte des CSH est réalisée jusqu'à l'obtention d'un nombre minimal de progéniteurs CD34+ à prélever. On estime qu'un greffon convenable contient plus de $5x10^6$ cellules CD34+/kg.

En cas d'échec de mobilisation constaté soit en amont de la cytaphérèse (nombre insuffisant de cellules souches circulantes < 20 cellules CD34+/µL +/- associé à des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation) ou lors de la collecte du greffon après cytaphérèse (greffon ≤ $2x10^6$ cellules CD34+/kg après mobilisation), une nouvelle mobilisation, à distance de la première, en utilisant les stratégies précitées (GCSF) peut être envisagée chez certains patients. Une greffe autologue par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse peut également être proposée dans certains cas.

Le plérixafor (MOZOBIL) en association avec le G-CSF est disponible depuis plusieurs années en tant que traitement de seconde intention chez l'adulte permettant de favoriser la mobilisation des cellules souches périphériques en vue d'une autogreffe chez les patients mauvais mobilisateurs atteints de lymphome ou de myélome multiple.

Place du médicament :

MOZOBIL (plérixafor) est un médicament de deuxième intention, en association avec le G-CSF dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solide dans les situations suivantes :

- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.

Motif de l'examen	**Extension d'indication pédiatrique**
Indication concernée	**« MOZOBIL (plérixafor) 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :** **- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si** **- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment (voir rubrique 4.2 du RCP) »**
SMR	**Important dans l'indication de l'AMM.**
ASMR	**Compte tenu :** **- des données d'efficacité issues d'une étude de phase I/II sur un faible effectif de patients (n=45) et portant uniquement sur un critère principal biologique peu pertinent (doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse),** **- de l'absence de données robustes de morbi-mortalité évaluées au cours de l'étude concernée mais prenant en compte,** **- du profil d'efficacité et de tolérance connu du plérixafor chez l'adulte,** **la Commission considère que MOZOBIL (plérixafor) en association avec le G-CSF apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :** **- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si** **- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**
ISP	**MOZOBIL (plérixafor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**MOZOBIL est un médicament de deuxième intention, en association avec le G-CSF dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides dans les situations suivantes :** **- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si** **- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**
Recommandations	◗ **Conditionnements** **La Commission souligne que le conditionnement actuel de MOZOBIL (plérixafor) n'est pas adapté aux conditions de prescription en pédiatrie selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Un flacon de MOZOBIL (plérixafor) contenant une dose de 24 mg de plérixafor et prenant en compte la posologie de 0,24 mg/kg, la dose délivrée par flacon correspond à un poids de 100 kg. Cette dose inadaptée à la pédiatrie entraine la nécessité de dilution pouvant conduire à des erreurs d'administration de doses. Par ailleurs, des pertes de médicaments sont occasionnées par la nécessité d'administration de très faibles volumes.** **Au total, la Commission recommande la mise à disposition de conditionnements mieux adaptés à la population pédiatrique concernée.**

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'extension d'indication de la spécialité MOZOBIL 20 mg/ml, solution injectable, à base de plérixafor sur la liste des spécialités agréées à l'usage de collectivités dans l'indication pédiatrique suivante : « MOZOBIL (plérixafor) 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :

- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment (voir rubrique 4.2 du RCP). »

Pour rappel, la spécialité MOZOBIL (plérixafor) a été initialement évaluée par la Commission le 16 décembre 2009[1] dans son indication chez l'adulte 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. La Commission lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) III dans la stratégie thérapeutique.
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 (plérixafor) 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.

La spécialité MOZOBIL (plérixafor) a ainsi été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 9 février 2010 publié au Journal Officiel du 5 mars 2010. Cette spécialité a été également inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations hospitalières (Journal Officiel du 5 mars 2010) et sur la liste des médicaments rétrocédables prévue à l'article L.5126-4 du code de la santé publique (Journal Officiel du 20 janvier 2010).

La Commission a réévalué le SMR, l'ASMR et la population-cible de MOZOBIL (plérixafor) le 17 décembre 2014[2] prenant notamment en compte les résultats de l'étude post-inscription sollicitée lors de la primo-inscription (étude OSMOZ) et a maintenu ces conclusions.

Pour rappel, le plérixafor, dérivé du bicyclame, est une molécule dont le mode d'action est différent du G-CSF. Il s'agit d'un antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4. Il bloque la liaison de son ligand analogue, le facteur dérivé des cellules stromales-1α (SDF-1α), également connu sous le nom de CXCL12. La leucocytose résultant de l'administration du plérixafor et l'élévation du nombre de cellules souches hématopoïétiques circulantes semblent résulter d'une rupture de la liaison entre CXCR4 et son ligand analogue, se traduisant par la présence de cellules à la fois matures et pluripotentes dans la circulation systémique.

[1] Avis de la Commission du 16 décembre 2009. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/mozobil_-_ct-7232.pdf [accédé le 22/01/2020]
[2] Avis de la Commission du 17 décembre 2014. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/mozobil_reevaluation_2014_avis_2_ct_13869.pdf [accédé le 22/01/2020]

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Patients adultes
MOZOBIL (plérixafor) 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 (voir rubrique 4.2 du RCP).

Patients pédiatriques (de 1 jusqu'à moins de 18 ans)
MOZOBIL (plérixafor) 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :
- **de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si**
- **une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment (voir rubrique 4.2 du RCP) »**

03 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 cytaphérèse 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.
Un âge supérieur à 60 ans et/ou une chimiothérapie myélosuppressive antérieure et/ou une chimiothérapie intensive antérieure et/ou un taux de cellules souches circulantes inférieur à 20 cellules souches/microlitre, ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation.

Posologie
Chez l'adulte : […]
En pédiatrie (de 1 jusqu'à moins de 18 ans) : la dose quotidienne recommandée de plérixafor par injection sous-cutanée (SC) est de 0,24 mg/kg (voir rubrique 5.1 du RCP)

Chaque flacon de plérixafor contient 1,2 ml d'une solution aqueuse pour injection dosée à 20 mg/ml de plérixafor, soit 24 mg de plérixafor.
Le plérixafor doit être prélevé à l'aide d'une seringue dont la taille doit être choisie en fonction du poids du patient.
Pour les patients de faible poids, jusqu'à 45 kg, des seringues de 1 ml à usage pédiatrique peuvent être utilisées. Ce type de seringue comporte des graduations majeures de 0,1 ml et des graduations mineures de 0,01 ml ; elles sont donc adaptées pour administrer le plérixafor à une dose de 240 µg/kg à des patients pédiatriques pesant au minimum 9 kg.
Pour les patients de plus de 45 kg, une seringue de 1 ou 2 ml avec des graduations permettant la mesure de 0,1 ml peuvent être utilisées.

Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de chaque cytaphérèse, après 4 jours de traitement préalable par 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 x ((taille (cm) x 0,394) – 60) ;
- chez la femme (kg) : 45,5 + 2,3 x ((taille (cm) x 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 cytaphérèse.

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 (voir rubrique 5.2 du RCP). 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.
Population pédiatrique
La tolérance et l'efficacité de Mozobil chez les enfants (de 1 jusqu'à moins de 18 ans) ont été étudiées dans une étude en ouvert, multicentrique, contrôlée (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée dans les lymphomes et les tumeurs malignes solides (*i.e.* neuroblastome, Sarcome d'Ewing, médulloblastome…)[3] en rechute ou réfractaires chez l'enfant afin de pallier la phase d'aplasie médullaire prolongée post-chimiothérapie à haute dose. Selon l'Agence de Biomédecine, les autogreffes pédiatriques restent peu nombreuses avec 158 autogreffes pédiatriques rapportées en 2018, soit 6 % de la totalité des autogreffes[4]. L'âge moyen des enfants autogreffés est de 8 ans avec comme principales indications d'autogreffe répertoriées en 2018 : les tumeurs solides (89 %) et les hémopathies malignes (10 %)[4].

Le greffon nécessaire à l'autogreffe est constitué de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique dans la majorité des cas (99,9 % des cas selon l'Agence de Biomédecine[4]). Le prélèvement de ces cellules souches est réalisé par cytaphérèse nécessitant une mobilisation préalable de celles-ci de la moelle osseuse vers le sang.

La mobilisation des cellules souches est réalisée par l'utilisation de facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) administrés seuls (mobilisation en état stable « steady state ») ou au décours d'une chimiothérapie en sortie d'aplasie. Dans ce dernier cas, les rendements sont plus élevés.
La collecte des CSH est réalisée jusqu'à l'obtention d'un nombre minimal de progéniteurs CD34+ à prélever. On estime qu'un greffon convenable contient plus de $5x10^6$ cellules CD34+/kg. Avec des doses comprises entre 2 et $5x10^6$ cellules CD34+/kg, la greffe demeure cependant possible

[3] https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Types-de-cancer [accédé le 06/02/2020]
[4] https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2019-09/RAMS%202018%20Activit%C3%A9%20nationale%20de%20greffe%20de%20CSH.pdf

L'échec de mobilisation se définit comme l'impossibilité de collecter un nombre suffisant de cellules CD34+ pour assurer la réussite ultérieure de la greffe. L'échec de mobilisation peut être constaté[5] :
- en amont de la cytaphérèse en cas de nombre insuffisant de cellules souches circulantes (< 20 cellules CD34+/µL)
- lors de la collecte du greffon après cytaphérèse avec un nombre ≤ $2x10^6$ cellules CD34+/kg après mobilisation

Des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation du patient ont également été identifiés notamment[5] : un âge supérieur à 60 ans et/ou une chimiothérapie myélosuppressive antérieure et/ou une chimiothérapie intensive antérieure et/ou un taux de cellules souches circulantes inférieur à 20 cellules souches/µL.
Le pourcentage de patients en échec d'une mobilisation selon un protocole conventionnel est estimé à environ 15 %[5].

En cas d'échec, une nouvelle mobilisation, à distance de la première, en utilisant les stratégies précitées (GCSF) peut être envisagée chez certains patients. Une greffe autologue par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse peut également être proposée dans certains cas.

Le plérixafor (MOZOBIL) a obtenu une AMM depuis 2009 chez l'adulte en association avec le G-CSF afin de favoriser la mobilisation des cellules souches périphériques en vue d'une autogreffe chez les patients mauvais mobilisateurs atteints de lymphome ou de myélome multiple.

Prenant en compte le nombre d'autogreffes pédiatriques réalisées par an et au regard du pourcentage de patients en échec d'une mobilisation de cellules souches selon un protocole conventionnel, il persiste un besoin à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces afin de favoriser la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (GCSF réutilisable à distance de la première mobilisation).

[5] Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MOZOBIL sont les traitements indiqués pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :

- de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment

05.1 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 (filgrastim) et ses biosimilaires (ACCOFIL, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO) et GRANOCYTE (lénograstim)]. Une nouvelle mobilisation, à distance de la première, peut également être envisagée en utilisant les stratégies précitées (G-CSF).

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
NEUPOGEN (filgrastim) *Amgen*	Non	Indiqué pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant. […]	17/02/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ACCOFIL (filgrastim) *Accord Healthcare*			15/04/2015 (Inscription)		ASMR V par rapport à NEUPOGEN	
NIVESTIM (filgrastim) *Pfizer*			06/04/2016 (RI)		Sans objet	
RATIOGRASTIM (filgratim) *RatiopharmGmbH*			20/02/2019 (RI)		Sans objet	
TEVAGRASTIM (filgrastim) *Teva*			20/02/2019 (RI)		Sans objet	
ZARZIO (filgrastim) *Sandoz*			23/04/2014 (RI)		Sans objet	
GRANOCYTE (lénograstim) *Chugai Pharma*	Non	GRANOCYTE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique chez les patients et chez les donneurs sains. […]	18/09/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*CPT :classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

MOZOBIL (plérixafor) a obtenu une AMM européenne dans l'extension d'indication pédiatrique concernée par cette évaluation. Les données de prise en charge dans cette extension d'indication sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni- Angleterre	Oui	Population de l'AMM
Royaume-Uni – Pays de Galles	En cours	-
Royaume-Uni – Ecosse	En cours	-
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas		
Belgique	En cours	-
Espagne		
Italie		

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS CHEZ L'ADULTE

Date de l'avis (motif de la demande)	16/12/2009 (Inscription)
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)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
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 GCSF, 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.
Etudes demandées	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	17/12/2014 (Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible, à la demande de la Commission)
Indication	« 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 (libellé)	Important
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
ASMR (libellé)	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 GCSF reste modérée (ASMR III) chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité MOZOBIL (plérixafor) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- une étude de phase I/II non publiée (étude MOZAIC), réalisée en accord avec le plan d'investigation pédiatrique, et comportant 2 phases :
  - une phase I d'escalade de dose réalisée chez des enfants atteints de cancer pédiatrique en association aux traitement standards de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Les résultats de cette phase I ne seront pas détaillés dans le présent avis compte-tenu de son objectif.
  - Une phase II dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du plérixafor en association aux traitements standards de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique en vue de leur collecte par cytaphérèse chez des enfants atteints de cancers pédiatriques.
- deux publications[6,7] issues d'une revue de la littérature ayant évalué l'efficacité et la tolérance du plérixafor en association au GCS-F chez des enfants atteints de cancer. Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu des limites suivantes :
  - l'étude Teusink et al. 2016[6] étant une étude rétrospective, monocentrique réalisée sur un faible nombre de patients (n=16) et reposant uniquement sur une analyse descriptive
  - l'étude Bitan et al. 2016[7] étant une cohorte prospective, monocentrique réalisée sur un faible nombre de patients (n=7) et reposant uniquement sur une analyse descriptive
- des données issues de programmes compassionnels dans différents pays d'Europe[8,9,10] évaluant le plérixafor chez l'enfant. Ces données ne seront pas présentées compte-tenu des limites principales suivantes ne permettant pas d'évaluer l'efficacité du plérixafor dans l'indication concernée : études rétrospectives réalisées chez un très faible effectif de patients (≤ 8 patients).

[6] Teusink A, Pinkard S, Davies S et al. Plerixafor is safe and efficacious for mobilization of peripheral blood stem cells in pediatric patients. Transfusion. 2016 ; 56 : 1402-5

[7] Bitan M, Eshel R, Sadot E et al. Combined plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for harvesting high-dose hematopoietic stem cells: Possible niche for plerixafor use in pediatric patients. Pediatr Transplant. 2016 ; 20 : 565-71.

[8] Sevilla J, Schiavello E, Madero L et al. Priming of hematopoietic progenitor cells by plerixafor and filgrastim in children with previous failure of mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 ; 34 :146-50.

[9] Hübel K, Fresen MM, Salwender H et al. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. Bone Marrow Transplant. 2011 ; 46 :1045-52

[10] Avramova BE, Yordanova MN, Konstantinov DN et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in children with cancer using plerixafor (Mozobil) and granulocyte-colony stimulating factor. Drug Des Devel Ther. 2011 ; 5:407-9

Au préalable à l'analyse de ces données pédiatriques, un rappel des données d'efficacité de MOZOBIL (plérixafor) évaluées par la Commission dans l'indication chez l'adulte est également réalisé (cf. rubrique 8.1.1 de cet avis).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité de MOZOBIL (plérixafor) chez l'adulte (avis d'inscription du 16 décembre 2009[1] et de réévaluation du 17 décembre 2014[2])

Les données d'efficacité évaluées de MOZOBIL (plérixafor) chez l'adulte ont été les suivantes :

- lors de l'inscription en 2009 :
  - deux études pivots (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) ;
  - une étude de phase II comparative (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 ;
  - une étude de phase II non comparative (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+ ;
- lors de la réévaluation en 2014 :
  - les données de suivi des études 3101 et 3102
  - deux études issues de la littérature (Basak 2011[11] et Varmavuo 2014[12])
  - les données issues de programmes compassionnels, européens et américaines[13,14,15]
  - les données issues de l'étude post-inscription OSMOZ.

8.1.1.1 Rappel des données d'efficacité évaluées lors de l'inscription de MOZOBIL (avis CT du 16 décembre 2009[1])

« 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 cytaphérèse, le pourcentage de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon ≥ 5 x 10^6 CD34+/kg (étude 3101) et ≥ 6 x 10^6 de cellules CD34+/kg (étude 3102), a été significativement plus élevé dans les groupes 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 :

[11] 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

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Sheppard D at 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.

- Dans l'étude 3101, 62/98 patients ont été inclus dans une procédure de rattrapage[16] et après moins de 4 jours de cytaphérèse, le pourcentage de patients répondeurs, définis par l'obtention d'un greffon ≥ 2 x 10^6 CD34+/kg, a été moins élevé dans les groupes 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 ≥ 2 x 10^6 CD34+/kg après moins de 4 jours de cytaphérèse.

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 cytaphérèse, 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 ± 3,49 x10^6 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 ± 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. ».

8.1.1.2 Rappel des données d'efficacité évaluées lors de la réévaluation de MOZOBIL (avis CT du 17 décembre 2014[2])

« Dans le suivi de l'étude 3101, seuls 167 des 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 (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.
Dans le suivi de l'étude 3102, 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[11,12], l'intérêt du plérixafor dans la mobilisation des souches hématopoïétiques a été évalué dans différentes stratégies et chez des patients bons 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 2x10^6 CD4+/kg.
Les données issues des programmes compassionnels[13,14,15] ont montré quant à elles que l'objectif minimal de collecte de 2,0x10^6 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

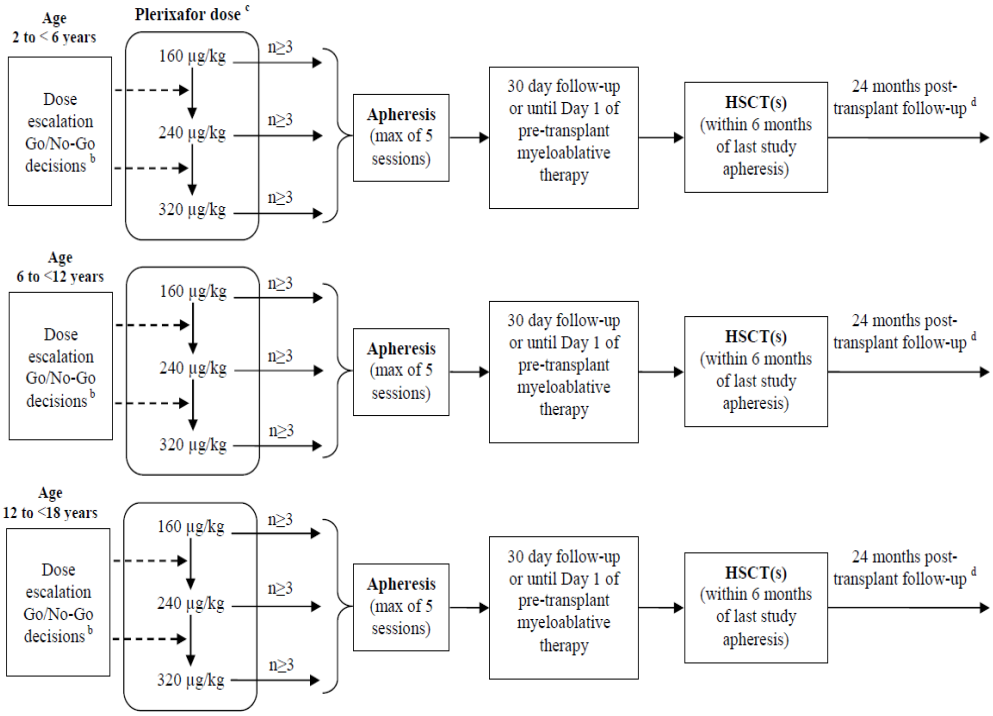
[16] Les patients non répondeurs ont reçu, après une période sans traitement de 7 jours, du G-CSF 10 µg/kg/jour pendant 4 jours associé au MOZOBIL 240 µg/kg à partir du quatrième jour

intéressant qu'un seuil établi de ce taux de CD34 figure dans l'AMM[17]. 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. »

8.1.2 Données d'efficacité de MOZOBIL (plérixafor) chez l'enfant (étude MOZAIC)

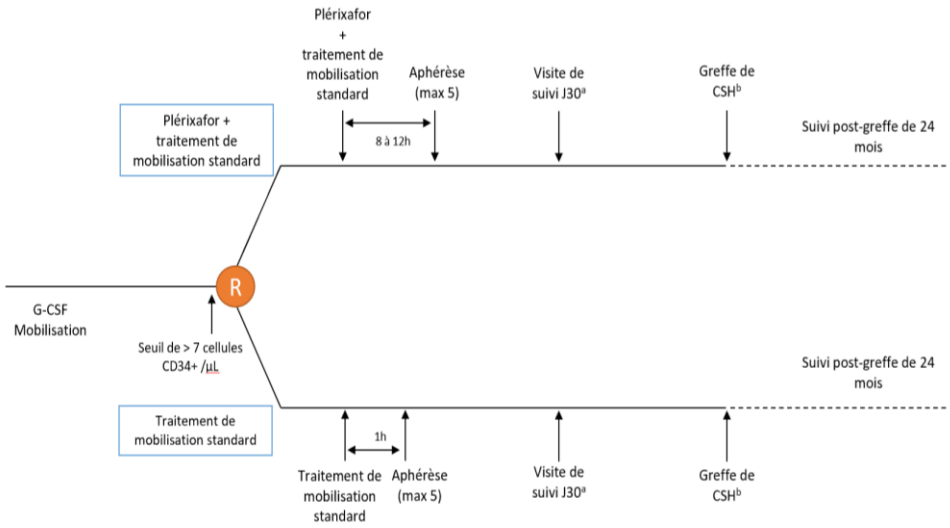
Référence	Etude MOZAIC (non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01288573
Objectif principal de l'étude	Objectifs principaux : - phase I : confirmer la dose appropriée et l'efficacité , et caractériser la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du plérixafor en fonction de l'âge et de la taille chez des patients atteints de cancer pédiatrique, en association aux traitements standards de mobilisation des CSH dans le sang périphérique. - phase II : confirmer l'efficacité et la tolérance du plérixafor chez les patients atteints de cancer pédiatrique et comparer l'efficacité entre deux groupes de traitement (plerixafor + traitement de mobilisation standard *versus* traitement de mobilisation standard seul).
Type de l'étude	Étude de phase I/II multicentrique comportant : - une phase I d'escalade de dose - une phase II randomisée en ouvert comparative évaluant l'efficacité et la tolérance du plérixafor en association au traitement de mobilisation standard par rapport au traitement de mobilisation standard seul
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 18 février 2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 9 mai 2017 Etude conduite dans 25 centres en Israël et dans 11 pays européens (dont 2 centres en France ayant inclus 2 patients)
Principaux critères d'inclusion	- âge : o Phase I de l'étude : âge de 2 à < 18 ans ; o Phase II de l'étude : âge de 1 à < 18 ans ; - Sarcome d'Ewing, sarcome des tissus mous, lymphome, neuroblastome, ou autre tumeur incluant les tumeurs cérébrales (excluant toute forme de leucémie) nécessitant une chimiothérapie à haute dose et une greffe autologue comme traitement de rattrapage ; - Éligible à une greffe autologue ; - Rétabli de tous les effets significatifs de toxicité aiguë de chimiothérapie antérieure ; - État général acceptable défini par l'indice de Karnofsky >60 chez les patients ≥16 ans et l'indice de Lansky >60 chez les patients <16 ans ; - Paramètres biologiques : o Nombre absolu de neutrophiles > $0,75\times10^9$/L ; o Plaquettes > 50×10^9/L ; o Clairance de la créatinine > 60 mL/min/1,73m^2 ; o Paramètres hépatiques < 3 fois la limite normale supérieure
Principaux critères de non inclusion	- Toute forme de leucémie ; - Co-morbidité telle qu'une arythmie ventriculaire conduisant, selon l'investigateur, le patient à haut risque de complications médicamenteuses ; - Antécédent de greffe de cellules souches ; - Patients présentant un taux d'envahissement médullaire persistant élevé avant la mobilisation ; - Toxicité (alopécie exclue) de grade ≥ 2 issue d'une chimiothérapie antérieure ; - Infection aiguë ; - Fièvre (> 38,5°C) ; - Séropositivité au VIH connue, SIDA, infection par le VHC ou infection active par le VHB ;

[17] A noter que depuis cette précédente évaluation, le seuil établi de CD34 + figure désormais dans le RCP (taux de cellules souches circulantes < 20 cellules souches/µL)

	- Antécédent d'anomalie cardiaque ou arythmie cliniquement significative.
Schéma de l'étude	Phase I : étude de recherche de dose comprenant 3 groupes de doses 160 µg/kg, 240 µg/kg et 320 µg/kg. Chaque niveau de dose a inclus au moins 9 patients, soit un total d'au moins 27 patients. Les patients de chaque groupe de dose ont été répartis en 3 groupes d'âge : 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans. Dans chaque groupe d'âge, les 3 premiers patients ont été traités à la dose initiale de 160 µg/kg. La décision d'élargir une cohorte à 6 patients ou de traiter la cohorte suivante de 3 patients à la dose suivante (240 µg/kg et 320 µg/kg, respectivement) dépendait de l'apparition d'une toxicité dose limitante et suivait les critères d'augmentation de dose. **La posologie de MOZOBIL (plérixafor) validée a été de 240 µg/kg le soir, 8 à 12 heures avant la cytaphérèse, conformément à la dose administrée chez l'adulte.** Phase I de l'étude MOZAIC  Phase II : Suite à une période de mobilisation des CSH standard (G-CSF ± chimiothérapie selon les pratiques par site[18]), les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement (plérixafor + traitement standard de mobilisation ou traitement standard de mobilisation seul) après avoir atteint le seuil minimum de 7 cellules CD34+/µL[19] (indiquant que la cytaphérèse serait attendue le lendemain). La cytaphérèse a ensuite été réalisée 8 à 12 heures après l'administration de plérixafor. Un maximum de 5 sessions de cytaphérèse était autorisé. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'à 24 mois post-greffe.

[18] Le type et la durée du traitement de mobilisation standard étaient choisis selon la pratique de chaque site de l'étude (G-CSF ± chimiothérapie)

[19] Aucune valeur seuil maximum de cellules CD34+/µL n'a en revanche été imposée pour la randomisation.

	Phase II de l'étude MOZAIC 
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés au cours de la phase II de l'étude (ratio d'allocation 2 :1) dans l'un des deux groupes de traitement : - Groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation - Groupe traitement standard de mobilisation seul La dose de plérixafor administrée a été de 240 µg/kg par voie sous-cutanée, donnée environ 8 à 12 heures avant la cytaphérèse planifiée La dose journalière de G-CSF administrée dans le cadre du traitement standard de mobilisation a été de 10 µg/kg. En cas de mauvaise mobilisation des cellules CD34+ dans le sang périphérique avant la randomisation, la dose de G-CSF pouvait être augmentée jusqu'à un maximum de 15 µg/kg, si cela était en accord avec les pratiques standards du site.
Critère de jugement principal	**Phase II : pourcentage de patients ayant au moins un doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse** (correspondant à une mobilisation réussie).
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés	**Phase II** - nombre de jours de cytaphérèse nécessaires pour collecter ≥ 2.10^6 CD34+/kg ; - rendement de CD34+ à chaque cytaphérèse ; - rendement total de CD34+ collectés ; - pourcentage de patients recevant une greffe et pourcentage de patients dont la greffe a été un succès ; - pourcentage de patients avec une prise de greffe durable à 3, 6, 12 et 24 mois post-greffe
Taille de l'échantillon	**Aucun calcul statistique du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé, limitant la puissance de cette étude.** La taille de l'échantillon a été déterminée par la capacité de recrutement des patients sur la base du nombre connu de greffes autologues de CSH chez des enfants atteints de cancer pédiatrique, les diagnostics à inclure dans l'étude et en limitant la participation à des sites importants ayant la capacité d'inclure un nombre suffisant de patients dans un délai raisonnable.
Méthode d'analyse des résultats	**Analyse principale : aucune hypothèse statistique avec différence clinique minimale souhaitable entre les deux groupes et paramètres statistiques définis n'a été formulée dans le cadre de cette étude.** Le nombre et le pourcentage de patients avec une mobilisation réussie ont été estimés avec un $IC_{95\%}$. La différence entre les pourcentages de patients avec mobilisation réussie entre les deux groupes de traitement a été calculée selon un test exact de Fisher à un degré de signification de 5%. Analyse des critères de jugement secondaires : aucun test statistique n'a été effectué pour les critères de jugement secondaires d'efficacité.

	Population d'analyse : - Population FAS (Full Analysis Set) ou ITT : correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans la phase 2 de l'étude. - Population Safety Set de la phase II : correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans la phase II ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (plérixafor ou mobilisation standard)

Résultats de la phase II de l'étude MOZAIC :

◗ Effectifs

Au total, 45 patients ont été randomisés dans la phase II de l'étude parmi lesquels 30 dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 15 dans le groupe traitement standard de mobilisation seul, correspondant à la population FAS d'analyse.
Dix patients (5 dans chaque groupe de traitement respectivement) ont arrêté l'étude prématurément (*i.e.* avant d'avoir complété les 24 mois de suivi) pour les raisons suivantes :
- trois patients décédés dans chaque groupe de traitement respectivement,
- un arrêt sur demande du patient/parent dans chaque groupe de traitement respectivement,
- un patient dont la maladie a progressé dans le groupe traitement standard de mobilisation seul,
- un patient ayant eu besoin d'une mobilisation additionnelle dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation

Tous les patients ont arrêté l'étude après la fin de la mobilisation de la cytaphérèse.

◗ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 5,3 ans dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 4,7 ans dans le groupe traitement standard de mobilisation seul avec la répartition suivante selon les groupes d'âge : 58 % (n=26/45) âgés de 1 à < 6 ans, 27 % (n=12/45) âgés de 6 à < 12 ans et 15 % (n=7/45) âgés de 12 à < 18 ans.
Le pourcentage de patients de sexe féminin était de 53,3% dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 36,7 % dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.
Les principaux types de cancer ont été : le neuroblastome (46,7 % dans chaque groupe de traitement), le sarcome (26,7 % dans chaque groupe de traitement), le lymphome (6,7 % dans chaque groupe de traitement).

Selon les seuils de définitions, les pourcentages de patients dits « mauvais mobilisateurs » étaient les suivants :
- patients avec < 20 cellules CD34+/µL le jour précédant la 1ère cytaphérèse : le pourcentage de patients considérés comme « mauvais mobilisateurs » a été de 70 % (n=21/30) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 33,3 % (n=5/15) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul
- patients avec < 15 cellules CD34+/µL le jour précédant la 1ère cytaphérèse : le pourcentage de patients considérés comme « mauvais mobilisateurs » a été de 43,3 % (n=13/30) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 20 % (n=3/15) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul

A noter que le nombre médian de cellules CD34+ dans le sang périphérique lors du jour précédant la cytaphérèse (avant l'administration de plérixafor) a été plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 15 $\times 10^6$ cellules/L *versus* 35 $\times 10^6$ cellules/L.

◗ Critère de jugement principal : taux de mobilisation réussie (analyse dans la population ITT)

Le pourcentage de patients avec une mobilisation réussie (*i.e.* ayant au moins un doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse) a été de 80 % (n=24/30 patients) dans le groupe plérixafor + traitement de mobilisation standard et 28,6 % (n=4/14 patients) dans le groupe traitement de mobilisation standard seul.
Un patient du groupe traitement de mobilisation standard seul pour lequel le nombre de cellules CD34+ à l'inclusion n'était pas disponible a été exclu de cette analyse.

Critères de jugement secondaires

Les résultats sur les critères de jugement secondaires dans chaque groupe de traitement sont présentés à titre descriptif, en l'absence de test statistique prévu au protocole :

- **Nombre de jours de cytaphérèse nécessaires pour collecter ≥ 2×10^6 cellules CD34+/kg :** le nombre médian de jours nécessaires de cytaphérèse a été de 1 dans les deux groupes de traitement. Trois patients dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et un patient dans le groupe traitement standard de mobilisation n'ont pas atteint la cible de 2×10^6 CD34+/kg à J5 de la cytaphérèse.
- **Nombre total médian de cellules CD34+ collectées** : 9,13 ×10^6 cellules CD34+/kg dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 10,15 ×10^6 cellules CD34+/kg dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.
- **Pourcentage de patients recevant une greffe** : 76,7% (n=23/30) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 66,7% (n=10/15) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul. La totalité des greffes a été un succès dans les deux groupes.
- **Pourcentage de greffe durable après greffe** :
  - à 3 mois : 91,3 % (21/23) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 100 % (10/10) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul ;
  - à 6 mois : 87 % (20/23) *versus* 90 % (9/10) respectivement ;
  - à 12 mois : 87 % (20/23) *versus* 80 % (8/10) respectivement ;
  - à 24 mois : 82,6 % (19/23) *versus* 80 % (8/10) respectivement.

A titre indicatif, le nombre médian de cellules CD34+ dans le sang périphérique au jour de la cytaphérèse a été de 77,7 ×10^6 cellules CD34+/L dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 64 ×10^6 cellules CD34+/L dans le groupe traitement standard de mobilisation. L'augmentation médiane du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique de l'inclusion jusqu'au jour de la cytaphérèse a été de 3,2 fois dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation, versus 1,4 fois dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.

Analyse post-hoc supplémentaire spécifique chez les patients dits « mauvais mobilisateurs » à la demande de l'EMA (cf. EPAR de MOZOBIL (plérixafor))

L'EPAR de MOZOBIL (plerixafor) précise les éléments suivants :

« Au total, les données de l'étude pédiatrique seule ont été jugées insuffisantes pour supporter l'extension d'indication au regard du manque de gain sur les paramètres cliniquement pertinents dans la population étudiée. En compensation, une approche par extrapolation a été réalisée au regard du bénéfice clinique établi spécifiquement chez les patients adultes « mauvais mobilisateurs » en comparant les effets observés chez l'adulte par rapport à la population pédiatrique. A la fois chez l'adulte et l'enfant, une tendance similaire a été observée sur l'augmentation du nombre de cellules CD34+ circulantes entre le J4 (jour précédant la cytaphérèse) et le jour de cytaphérèse suggérant un effet plus important du plérixafor dans une population potentiellement « mauvaise mobilisatrice » (basée sur un faible nombre de CD34+ circulantes à J4/pré-cytaphérèse) à la fois chez l'adulte et l'enfant.

Un effet similaire a été noté pour le rendement cellulaire suggérant un effet plus important du plérixafor chez les « mauvais mobilisateurs ».

De plus, il a été noté que parmi les patients pédiatriques de l'étude MOZAIC dont le nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique était < 20/µL, un patient parmi les 4 patients du groupe contrôle a eu une augmentation 4 fois supérieure du nombre de cellules CD34+ le jour de la cytaphérèse tandis que dans le groupe plérixafor, 9/17 patients ont eu une augmentation 4 fois supérieure du nombre de cellules CD34+ le jour de la cytaphérèse. Cela suggère également un bénéfice du plérixafor chez les patients (potentiellement) « mauvais mobilisateurs ».

Prenant en compte les similitudes entre la réponse pharmacodynamique (augmentation des cellules) et le nombre de cellules CD34+ circulantes pré-cytaphérèse entre les patients adultes et pédiatriques, et également l'efficacité établie dans la population adulte, avec une différence de fréquence des patients potentiellement mauvais mobilisateurs avec une augmentation importante (> 4 fois) du nombre de CD34+ entre le groupe contrôle et le groupe plérixafor dans la population pédiatrique, l'ensemble de ces données apportent suffisamment d'éléments pour ajouter le plérixafor

au traitement standard de mobilisation chez les enfants pour lesquels (il est attendu) une faible mobilisation. »

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude MOSAIC dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude MOZAIC (phase II)

Au total, le nombre de patients traités a été de 30 dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 15 dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.
Les patients du groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation ont eu en médiane une dose de plérixafor administrée correspondant à une dose médiane totale reçue de 240 µg/kg. Au cours de la phase II, 90% (n=27/30) des patients du groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation ont reçu une seule dose de plérixafor, deux patients (tumeur de Wilms, neuroblastome) ont reçu 2 doses et un patient (sarcome de Ewing) a reçu 3 doses.
Les données suggèrent que :

- l'exposition médiane au G-CSF a été légèrement plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 89,59 µg/kg *versus* 97,60 µg/kg.
- le pourcentage de patients ayant reçu une chimiothérapie dans le cadre du traitement standard de mobilisation a été plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 23,3% *versus* 33,3% respectivement.

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 76,7% (n=23/30) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 66,7 % (n=10/30) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul. Les plus fréquents ont été :

- anémie : 30 % dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 20 % dans le groupe traitement standard de mobilisation seul
- diminution des plaquettes : 20 % *versus* 13,3 % respectivement,
- rhinite : 10 % *versus* 6,7 %
- neutropénie fébrile : 10 % *versus* 13,3 %
- hypoalbuminémie : 10 % *versus* 6,7 %
- douleurs abdominales : 10 % dans les deux groupes de traitement
- diarrhées : 10 % *versus* 6,7 %
- vomissements : 10 % *versus* 13,3 %
- nausées : 6,7 % *versus* 20 %
- fièvre : 10 % *versus* 6,7 %
- fatigue : 0% versus 20%

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave au cours de la période de traitement a été de 30 % (n=9/30) dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 26,7 % (n=4/15) dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.
Dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation, les EI graves rapportés pour les 9 patients ont été une neutropénie fébrile (3 patients, 10%), une pancytopénie et de la fièvre (2 patients, 6,7% chacun), une hydrocéphalie et une insuffisance médullaire (1 patient pour chaque évènement, 3,3%).
Dans le groupe traitement standard de mobilisation seul, les EI graves rapportés pour les 4 patients ont été une neutropénie fébrile (2 patients, 13,3%), une infection abdominale, une bactériémie à Enterobacter, une leucopénie et une embolie pulmonaire (1 patient pour chaque évènement, [6,7%]).

Concernant les EI graves post-cytaphérèse (*i.e.* après la fin de la période de traitement et jusqu'à la fin de l'étude) :

- un total de 33 EI graves ont été rapportés dans le groupe plérixafor + traitement de mobilisation standard incluant une neutropénie fébrile (6 patients, 20,0%), une récidive de neuroblastome (4 patients, 13,3%), une infection liée au dispositif, une récidive de sarcome d'Ewing, une progression de la maladie et un échec de greffe (2 patients pour chaque évènement, 6,7%), une appendicite, une septicémie à Clostridium, une pneumonie, une infection des voies respiratoires supérieures, une infection des voies urinaires, une récidive de la maladie de Hodgkin, une réaction anaphylactique, une hypercalcémie, une hydrocéphalie, un arrêt cardiaque, une pneumopathie inflammatoire, une entérite, des vomissements, une maladie hépatique veino-occlusive et de la fièvre (1 patient pour chaque évènement, 3,3%).
- un total de 14 EI graves ont été rapportés dans le groupe traitement de mobilisation standard seul incluant une progression de la maladie (4 patients, 26,7%), une récidive de neuroblastome et une neutropénie fébrile (2 patients pour chaque évènement, 13,3%) et une infection à *Clostridium difficile*, une infection pulmonaire, une septicémie, un épanchement pleural, des vomissements et un écoulement veineux portal rétrograde (1 patient pour chaque évènement, 6,7%).

Six patients de la phase 2 (3 dans chaque groupe de traitement) sont décédés au cours de la période de suivi post-traitement (entre 183 et 727 jours de l'étude). Tous les décès ont eu pour cause la progression de la maladie.

8.3.2 Données issues du RCP

Le RCP précise que le profil de tolérance des 30 patients traités à la dose de plérixafor 0,24 mg/kg au cours de l'étude pédiatrique MOZAIC a été cohérent avec ce qui a été observé chez les adultes. Pour rappel, les principaux effets indésirables fréquemment rapportés avec le plérixafor sont les suivants : réactions au site d'injection ou de perfusion, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales…), insomnie, sensations vertigineuses, céphalées, fatigue, malaise, hyperhidrose, érythème, arthralgies et douleurs musculo-squelettiques.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) – v10.3 (28/02/2019)

La spécialité MOZOBIL (plérixafor) fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation du plérixafor identifiés dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Splénomégalie et rupture splénique
Risques importants potentiels	- Pneumopathie interstitielle - Infarctus du myocarde - Mobilisation de cellules tumorales - Concentration médicamenteuse (Sans Autres Informations) augmentée - Anxiété, hallucination (y compris hallucination, hallucination visuelle, hallucination auditive), cauchemar, trouble du sommeil (troubles psychiatriques) - Effet sur le développement embryo-fœtal (y compris lésions fœtale, restriction de la croissance fœtale, trouble fœtal)
Informations manquantes	-Profil de tolérance chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PBRER couvrant la période du 16/12/2013 au 15/12/2016). Au cours de cette période, une administration de plérixafor dans la population pédiatrique a été rapportée dans approximativement 4,39 % de tous les cas. L'expérience rapportée en pédiatrie a été cohérente avec le profil de sécurité connu.

Une analyse cumulative des données de tolérance chez les moins de 18 ans à partir de la base internationale de pharmacovigilance a été réalisée à la date d'analyse du 6 juin 2017 (cf. EPAR de MOZOBIL (plérixafor). Un total de 269 événements indésirables a été collecté avec une majorité (n=219) signalés comme graves. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : neutropénie fébrile (11,1%) et pyréxie (5,2%).
Des cas rapportés d'hallucinations visuelles et de cauchemars chez des patients traités par G-CSF en association au plérixafor ont été recensés en 2013[20]. Ces 4 cas concernaient des enfants atteints de neuroblastome à haut risque âgés de 25 à 58 mois et ayant tous développé des cauchemars, des hallucinations visuelles et une nyctophobie. Sur la base de ces données de pharmacovigilance, un lien causal entre plérixafor et l'apparition de rêves anormaux et de cauchemars a été établi et le RCP mis à jour en incluant ces effets indésirables caractérisés comme « peu fréquents » (≥ 1/1000, < 1/100).

08.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a transmis les données issues d'une analyse PMSI (non publiée) ayant décrit les séjours de patients recevant la spécialité MOZOBIL (plérixafor). Aucun rapport complet détaillant notamment la méthodologie de l'analyse n'ayant été fourni, ces données ne seront pas détaillées.

08.5 Résumé & discussion

Efficacité

Les données d'efficacité fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication de MOZOBIL (plérixafor) en pédiatrie sont issues d'une étude de phase I/II réalisée en accord avec le plan d'investigation pédiatrique, et comportant 2 phases :

- une phase I d'escalade de dose réalisée chez des enfants atteints de cancer pédiatrique en association aux traitement standards de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique ;
- une phase II dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du plérixafor en association aux traitements standards de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique en vue de leur collecte par cytaphérèse chez des enfants atteints de cancers pédiatriques.

Au cours de la phase II de l'étude, suite à une période de mobilisation des CSH standard (G-CSF ± chimiothérapie selon les pratiques par site), 45 patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement (30 patients dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 15 patients dans le groupe traitement standard de mobilisation seul) après avoir atteint le seuil minimum de 7 cellules CD34+/µL (indiquant que la cytaphérèse serait attendue le lendemain).

Au cours de la phase II, 90% (n=27/30) des patients du groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation ont reçu une seule dose de plérixafor, deux patients (tumeur de Wilms, neuroblastome) ont reçu 2 doses et un patient (sarcome de Ewing) a reçu 3 doses.
Les données suggèrent une différence entre les deux groupes en termes de traitement standard de mobilisation avec :

- une exposition médiane au G-CSF observée plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 89,59 µg/kg *versus* 97,60 µg/kg.
- un pourcentage de patients ayant reçu une chimiothérapie comme traitement standard de mobilisation plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 23,3% *versus* 33,3% respectivement.

L'âge médian était de 5,3 ans dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation *versus* 4,7 ans dans le groupe traitement standard de mobilisation seul avec la répartition suivante selon

[20] Son MH, Kang ES, Kim DH et al. Efficacy and toxicity of plerixafor for peripheral blood stem cell mobilization in children with high-risk neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2013 ; 60 :E57-9.

les groupes d'âge : 58 % (n=26/45) âgés de 1 à 5 ans, 27 % (n=12/45) âgés de 6 à 11 ans et 15 % (n=7/45) âgés de 12 à 17 ans. Les principaux types de cancer ont été : le neuroblastome (46,7 % dans chaque groupe de traitement), le sarcome (26,7 % dans chaque groupe de traitement), le lymphome (6,7 % dans chaque groupe de traitement) et autre tumeur (20 % dans chaque groupe de traitement).
A noter que :

- le pourcentage de patients considérés comme « mauvais mobilisateur » (*i.e.* avec < 20 cellules CD34+/µL le jour précédant la 1ère cytaphérèse) a été plus élevé dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 70 % (n=21/30) *versus* 33,3 % (n=5/15) respectivement
- le nombre médian de cellules CD34+ dans le sang périphérique lors du jour précédant la cytaphérèse a été plus faible dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation que dans le groupe traitement standard de mobilisation seul : 15 $\times 10^6$ cellules/L *versus* 35 $\times 10^6$ cellules/L.

Le pourcentage de patients avec une mobilisation réussie (*i.e.* ayant au moins un doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse) a été de 80 % (n=24/30 patients) dans le groupe plérixafor + traitement de mobilisation standard et 28,6 % (n=4/14 patients) dans le groupe traitement de mobilisation standard seul.
A titre indicatif, le nombre médian de cellules CD34+ dans le sang périphérique au jour de la cytaphérèse a été de 77,7 $\times 10^6$ cellules CD34+/L dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation et 64 $\times 10^6$ cellules CD34+/L dans le groupe traitement standard de mobilisation. L'augmentation médiane du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique de l'inclusion jusqu'au jour de la cytaphérèse a été de 3,2 fois dans le groupe plérixafor + traitement standard de mobilisation, versus 1,4 fois dans le groupe traitement standard de mobilisation seul.
Aucune analyse spécifique n'a été prévue chez les patients considérés comme « mauvais mobilisateurs » (*i.e.* avec < 20 cellules CD34+/µL ou < 15 cellules CD34+/µL le jour précédant la 1ère cytaphérèse).

Tolérance

Le profil de tolérance observé au cours de l'étude MOZAIC en pédiatrie a été cohérent avec le profil de tolérance déjà connu chez l'adulte. Pour rappel, les principaux effets indésirables fréquemment rapportés avec le plérixafor sont les suivants : réactions au site d'injection ou de perfusion, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales…), insomnie, sensations vertigineuses, céphalées, fatigue, malaise, hyperhidrose, érythème, arthalgies et douleurs musculo-squelettiques. Le risque de splénomégalie et rupture splénique a été identifié comme risque important dans le cadre du PGR.

Les données d'efficacité et de tolérance de MOZOBIL (plérixafor) issues d'une étude de phase I/II sur un faible effectif de patients (n=45) portant uniquement sur un critère de jugement principal biologique peu pertinent (doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse) sont limitées. Malgré l'absence de donnée robustes de morbi-mortalité évaluées lors de l'étude concernée et prenant en compte l'expérience de son utilisation chez l'adulte et l'efficacité associée, un impact de MOZOBIL (plérixafor) sur la morbi-mortalité est attendu chez l'enfant. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été évalué.
Il est attendu un impact sur l'organisation des soins de l'association G-CSF + MOZOBIL (plérixafor).
En conséquence, MOZOBIL apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE[21]

La mobilisation des cellules souches est réalisée par l'utilisation de facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) administrés seuls (mobilisation en état stable « steady state ») ou au décours d'une chimiothérapie en sortie d'aplasie. Les molécules de type G-CSF actuellement disponibles sont le filgrastim (NEUPOGEN et ses biosimilaires [ACCOFIL, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO] et le lénograstim (GRANOCYTE).
La collecte des CSH est réalisée jusqu'à l'obtention d'un nombre minimal de progéniteurs CD34+ à prélever. On estime qu'un greffon convenable contient plus de $5x10^6$ cellules CD34+/kg. Avec des doses comprises entre 2 et $5x10^6$ cellules CD34+/kg, la greffe demeure cependant possible

En cas d'échec de mobilisation constaté soit en amont de la cytaphérèse (nombre insuffisant de cellules souches circulantes < 20 cellules CD34+/µL +/- associé à des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation) ou lors de la collecte du greffon après cytaphérèse (greffon ≤ $2x10^6$ cellules CD34+/kg après mobilisation), une nouvelle mobilisation, à distance de la première, en utilisant les stratégies précitées (GCSF) peut être envisagée chez certains patients. Une greffe autologue par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse peut également être proposée dans certains cas.

Le plérixafor (MOZOBIL) en association avec le G-CSF est disponible depuis plusieurs années en tant que traitement de seconde intention chez l'adulte permettant de favoriser la mobilisation des cellules souches périphériques en vue d'une autogreffe chez les patients mauvais mobilisateurs atteints de lymphome ou de myélome multiple.

Place de MOZOBIL (plérixafor) dans la stratégie thérapeutique en pédiatrie *:* MOZOBIL (plérixafor) est un médicament de deuxième intention, en association avec le G-CSF dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides dans les situations suivantes :

- **de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si**
- **une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**

[21] Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ La mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe concerne des affections qui engagent le pronostic vital.
◗ MOZOBIL (plérixafor), en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), est un traitement à visée curative indiqué pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de MOZOBIL (plérixafor) est important.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses (remobilisation à distance de la première mobilisation par G-CSF).
◗ MOZOBIL (plérixafor) est un médicament de deuxième intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de la maladie,
- de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- des données d'efficacité issues d'une étude de phase I/II sur un faible effectif de patients (n=45) portant uniquement sur un critère principal biologique (doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse)
- de l'impact de MOZOBIL (plérixafor) sur la morbi-mortalité attendu chez l'enfant malgré l'absence de donnée robustes de morbi-mortalité évaluées lors de l'étude concernée mais prenant en compte l'expérience de son utilisation chez l'adulte,
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins de l'association G-CSF + MOZOBIL (plérixafor),
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

MOZOBIL (plérixafor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOZOBIL (plérixafor) est important dans l'extension d'indication pédiatrique 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :
- **de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si**
- **une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension indication pédiatrique 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 enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :
- **de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si**

- **une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :
- **des données d'efficacité issues d'une étude de phase I/II sur un faible effectif de patients (n=45) et portant uniquement sur un critère principal biologique peu pertinent (doublement des cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin précédant le jour de la 1ère cytaphérèse et le matin avant la 1ère cytaphérèse),**
- **de l'absence de données robustes de morbi-mortalité évaluées au cours de l'étude concernée mais prenant en compte,**
- **du profil d'efficacité et de tolérance connu du plérixafor chez l'adulte,**

la Commission considère que MOZOBIL (plérixafor) en association avec le G-CSF apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :
- **de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si**
- **une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.**

010.3 Population cible

La population cible de MOZOBIL correspond aux patients enfants âgés de 1 an à moins de 18 ans et atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides qui nécessitent une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe :
- lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré,
- ou si une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a précédemment échoué.

Selon l'Agence de Biomédecine, 158 autogreffes pédiatriques ont été réalisées en 2018 chez 115 patients pédiatriques, dont 114 concernés par des hémopathies malignes ou des tumeurs solides, correspondant à l'indication de MOZOBIL.[4]. L'Agence de Biomédecine précise que ces données sont à interpréter avec prudence car d'une part, 21 % de l'ensemble des autogreffes 2018 (adulte et enfant) n'ont pas été saisies dans la base ProMISe et d'autre part, il n'est pas possible de connaître le pourcentage d'autogreffes pédiatriques non saisies dans ProMISe.

Le pourcentage de patients en échec d'une mobilisation selon un protocole conventionnel est estimé à environ 15 %[5], soit 18 patients/an.

D'après avis d'expert, la population pédiatrique concernée serait de l'ordre de 10 à 20 patients/an.

Au total, la population cible de MOZOBIL (plérixafor) dans son extension d'indication pédiatrique est estimée au maximum à environ 20 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

La Commission souligne que le conditionnement actuel de MOZOBIL (plérixafor) n'est pas adapté aux conditions de prescription en pédiatrie selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Un flacon de MOZOBIL (plérixafor) contenant une dose de 24 mg de plérixafor et prenant en compte la posologie de 0,24 mg/kg, la dose délivrée par flacon correspond à un poids de 100 kg. Cette dose inadaptée à la pédiatrie entraine la nécessité de dilution pouvant conduire à des erreurs d'administration de doses. Par ailleurs, des pertes de médicaments sont occasionnées par la nécessité d'administration de très faibles volumes.
Au total, la Commission recommande la mise à disposition de conditionnements mieux adaptés à la population pédiatrique concernée.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 19 février 2020 Date d'adoption : 4 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	MOZOBIL 20 mg/ml, solution injectable B/1 flacon en verre de 1,2 ml (CIP : 34009 397 153 7 7)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 31/07/2009 **Extension d'indication pédiatrique (objet du présent avis) : 13/05/2019** L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 31/07/2009) Liste en sus (indication chez l'adulte) Rétrocession (indication chez l'adulte) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L03AX16