

Indication AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001030/WC500030686.pdf

- **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, en association avec le G-CSF

AMM européenne	■ 31/07/2009
Avis de la transparence	■ 16/12/2009 , 17/12/2014
Agrément aux collectivités	■ 05/03/2010 , 29/03/2017
Liste en sus	■ 05/03/2010
Rétrocession :	■ Inscription sur la liste : 20/01/2010 ; Conditions PEC : 01/04/2010

Avis HAS du 17/12/2014 :

SMR important en association au G-CSF = traitement à visée curative qui vise à mobiliser un nombre suffisant de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une autogreffe chez des sujets qui mobilisent mal ces cellules. Rapport efficacité/effets indésirables important. Médicament de seconde intention. Il existe des alternatives médicamenteuses (remobilisation à distance de la 1^{ère} mobilisation par G-CSF).

ASMR III modérée dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe.

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 1^{ère} 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.**

Pertinence scientifique : suivi à long terme des patients inclus dans les études pivots initiales (**3101 et 3102**) + 7 nouvelles études + programmes compassionnels, européens et américaines +étude post-inscription **OSMOZ**.

Suivi d'une part de 167 patients / 289 patients de l'**étude 3101** et suivi d'autre part de 163 patients / 294 de l'**étude 3102** : A 5 ans, aucune différence en termes de médiane de survie globale et de survie sans progression entre placebo et plerixafor.

Données **bibliographiques fournies** (études observationnelles, rétrospectives, monocentriques pour la plupart) : efficacité en termes de nombre de patients ayant eu une collecte d'au moins 2×10^6 CD4+/kg.

Programmes **compassionnels** : l'objectif minimal de collecte de $2,0 \times 10^6$ CD34+/Kg a été atteint chez 65 à 80% des patients traités.

Registre OSMOZ des patients traités (rapport de bonne qualité mais parfois confus) : pas de remise en cause du rapport bénéfice/risque favorable. Complément d'information demandé car l'exhaustivité des patients traités pas été atteinte et succession des différentes étapes de la collecte parfois confuse.

Revue COCHRANE 2015 issue 10 : Sur les 4 essais cliniques contrôlés randomisés sélectionnés, seuls 2 ont été exploités (n=600//AMD3100-3102 MM et -3101 LNH) et comparaient le plerixafor + G-CSF au G-CSF + placebo. La méta-analyse n'a **pas retrouvé de différence entre les 2 bras** pour les critères suivants : **mortalité à 12 mois** (niveau de preuve modéré) et la **survenue d'effets indésirables** durant la mobilisation ou le **recueil des CSH** (niveau de preuve élevé). Aucun des essais n'a rapporté de résultats en termes de qualité de vie et de survie sans progression. Concernant la **mobilisation des CSH**, le taux de succès a été **plus élevé dans le bras plerixafor** (niveau de preuve élevé). Il semblerait que les patients atteints de LNH bénéficient davantage de l'utilisation du plerixafor, mais en raison

d'une forte hétérogénéité sur le nombre de patients transplantés, ces données n'ont pas été poolées pour méta-analyse. Résultats de l'étude NCT 01767714 attendus prochainement.

● Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe, chez les **enfants (1 an à <18 ans)** atteints de lymphome ou de tumeurs malignes solides, en association avec le G-CSF :

- 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 hématopoïétique désiré,
- si une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment

AMM européenne	■ 13/05/2019
Avis de la transparence	■ 04/03/2020
Agrément aux collectivités	■ 02/08/2022
Liste en sus	■ 02/08/2022
Rétrocession	■ Inscription sur la liste : 20/01/2010 ; Conditions PEC : 02/08/2022

Avis HAS du 04/03/2020 : **SMR important. ASMR IV** 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 1^{ère} cytophérèse et le matin avant la 1^{ère} cytophérèse),
 - de l'absence de données robustes de morbi-mortalité évaluées au cours de l'étude concernée,
 - du profil d'efficacité et de tolérance connu du plérixafor chez l'adulte.
- Médicament de 2^{ème} intention, en association avec le G-CSF.

La Commission souligne que le conditionnement actuel de Mozobil® **n'est pas adapté aux conditions de prescription en pédiatrie** selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Un flacon de Mozobil® 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 entraîne 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. La Commission **recommande la mise à disposition de conditionnements mieux adaptés** à la population pédiatrique concernée.

Pertinence scientifique :

Etude de phase 1-2 [DFI12860/MOZAIC](#), en ouvert, multicentrique, contrôlée évaluant l'efficacité et la tolérance mozobil+mobilisation standard (G-CSF±chimiothérapie) vs mobilisation standard chez 45 patients atteints de tumeurs solides (incluant neuroblastome, sarcome, sarcome d'Ewing) ou de lymphomes qui étaient éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'âge médian était 5,3 ans (minimum : 1, maximum : 18) dans le bras Mozobil, versus 4,7 ans (minimum : 1, maximum : 17) dans le bras contrôle.

Seulement 1 patient âgé de moins de 2 ans a été randomisé dans le bras de traitement plérixafor. Il y a eu un déséquilibre entre les bras de traitement, concernant le nombre de cellules CD34+ dans le sang

périphérique le jour précédant la 1^{ère} cytophèrese (c'est-à-dire avant l'administration de plérixafor), avec moins de cellules CD34+ circulantes dans le sang périphérique dans le bras plérixafor. Les taux médians de cellules CD34+ à l'inclusion étaient de 15 cellules/ μ l dans le bras Mozobil versus 35 cellules/ μ l dans le bras contrôle. L'analyse principale a montré que 80% des patients du bras Mozobil ont au moins doublé leur nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique entre le matin du jour précédent la première cytophèrese prévue et le matin avant la cytophèrese, versus 28,6% des patients dans le bras contrôle (p=0,0019). L'augmentation médiane du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique de l'inclusion jusqu'au jour de la cytophèrese a été de 3,2 fois dans le bras Mozobil, versus 1,4 fois dans le bras contrôle.

Références

- 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.
- 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.
- Calandra G et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplantation* **2008**; 41:331-8
- Choi H-Y et al. Plérixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Ann Pharmacother* **2010**; 44:117-26
- 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.
- 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.
- Dugan M J et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* **2010**; 45:39-47
- Fowler C J et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplantation* **2009**; 43:909-17 <http://www.orpha.net>
- 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.
- Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in malignant lymphoma or multiple myeloma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2013**, Issue 6. [DOI: 10.1002/14651858.CD010615]
- Hartmann T, Hübel K, Monsef I et al, Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**, Issue 10. Art. No.: CD010615
- 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.
- Lanza F, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion.* 2014 Fb;54:331-9.
- Moreau P 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
- NCT01767714. Evaluation of Plerixafor Plus G-CSF to Mobilize and Collect 5×10^6 CD34+ Cells/kg in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Patients for Autologous Transplantation. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767714?term=NCT01767714&rank=1>
- Rosenbeck L L et al. Peripheral blood stem cell mobilization tactics. *Ann Pharmacother* **2010**; 44:107-26

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

PLERIXAFOR

Nom commercial :

MOZOBIL®

OMEDIT IDF 2022

Version : 11

Création : Mars 2010
Révision : Août 2022

- Tricot G et al. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. Bone marrow Transplantation **2010**; 45:63-8
- 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.
- 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.
- 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.
- Varmavuo V et al. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixaformobilized non Hodgkin's lymphoma patients. Transfusion. 2014;54:1243-50.
- 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.