

PLERIXAFOR

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Mozobil®
Presentaciones: Vial 24mg E/ 1 vial 1.2ml; 20mg/ml
Laboratorio: Genzyme
Precio adquisición: PVL+ IVA= 5473 €
Grupo Terapéutico: L03AX16: Otros inmunoestimulantes

2.- Solicitud:

Dr. Miguel Angel Alvarez Rivas. FEA Hematología.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Un 20% de los pacientes candidatos a trasplante autólogo son malos movilizadores, lo que supone la necesidad de nuevos ciclos de hospitalización, bien a partir de factores estimulantes de colonias solos a altas dosis solos o asociados a quimioterapia. De ellos, un 5% no van a conseguir un injerto adecuado.

El nuevo fármaco disminuirá la necesidad de ciclos adicionales de movilización y permitirá la realización del trasplante en el momento de la indicación, sin atrasos. Se estima un número aproximado de 10 pacientes/año.

3.2.-Resumen del informe

No hay ensayos randomizados que comparen plerixafor con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) solos a asociados a ciclofosfamida en pacientes en los que fracasa la movilización inicial.

En dos estudios en fase III controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) o mieloma múltiple (MM) recibieron 0,24 mg/kg de plerixafor o placebo cada noche antes de la aféresis, además de dosis diarias matutinas de 10 µg/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. Los pacientes tratados con plerixafor consiguieron mayor movilización de células CD34+ tanto a nivel mínimo como óptimo con prendimiento satisfactorio del injerto, tanto en MM como en LNH. En un estudio de rescate para pacientes con LNH que no consiguieron la movilización y por tanto no prosiguieron para el trasplante, y que ingresaron en un procedimiento abierto de Rescate con Plerixafor y G-CSF, el 55% (34 de 62) movilizó $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. De forma similar en MM, 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de Rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. Las principales reacciones adversas son diarrea, náuseas y reacción en el lugar de inyección. Aunque el tamaño muestral es limitado, parece que se presentan también más efectos adversos relacionados con plerixafor como hipotensión, alteraciones cardíacas, trombosis venosa profunda y reacciones anafilácticas. Igualmente se mantienen estudios a largo plazo para evaluar el mayor riesgo teórico de movilización de células tumorales.

Supone un coste muy elevado, 5.000 euros por cada dosis. Atendiendo a una media de 4 administraciones y 10 pacientes/año, el impacto económico estaría en unos 200.000 euros/año para el Hospital.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AGEMED: Plerixafor está indicado, en combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad.

Mecanismo de acción.

Plerixafor es un derivado biciclamo, antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor derivado de células estromales 1 α (SDF-1 α), también conocido como CXCL12. Se cree que la leucocitosis inducida por plerixafor y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la

aparición tanto de células maduras como pluripotentes en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo.

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de plerixafor es de 0,24 mg/kg de peso/día. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar la aféresis y siempre después de pretratamiento con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de 4 días de duración. En los ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.

Farmacocinética.

Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos (tmáx).

Distribución. Plerixafor se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas, hasta el 58%. El volumen aparente de distribución de plerixafor en humanos es de 0,3 l/kg, lo que demuestra que plerixafor está confinado en gran medida, aunque no exclusivamente, al espacio extracelular líquido.

Metabolismo. Plerixafor no se metaboliza *in vitro* cuando se usan microsomas hepáticos humanos o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibitoria *in vitro* frente a las principales enzimas del citocromo P450 que metabolizan fármacos. En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, plerixafor no induce las enzimas del citocromo P1A2, del citocromo P2B6 ni del citocromo P3A4. Estos resultados sugieren una baja posibilidad de que plerixafor esté implicado en interacciones entre medicamentos dependientes del citocromo P450.

Eliminación. La ruta principal de eliminación de plerixafor es la urinaria, aproximadamente el 70% de la dosis se excretaba sin metabolizar en la orina durante las primeras 24 horas tras su administración. La semivida de eliminación (t1/2) en plasma es de 3-5 horas.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1. Ensayos clínicos:

Estudio AMD3100-3101. Movilización de células CD34+ en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) (European Medicine Agency-CHMP "European Public Assessment Report Mozobil. Scientific Discussion". Posted on EMEA website 20 August 2009).

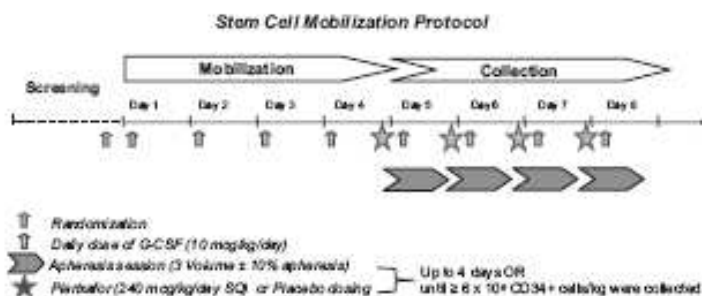
Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

Pacientes. Se incluyeron 298 pacientes >18 años con LNH, ECOG 0-1, recuento leucocitos > 2.5x10⁹/L, recuento absoluto de neutrófilos >1.5x10⁹/L. Recuento plaquetas >100x10⁹/L, creatinina sérica <2.2ml/dL, función hepática normal, función cardíaca y pulmonar suficiente para someterse a aféresis y trasplante.

Tratamiento:

Brazo A: Plerixafor 0.24mg/kg día 4 hasta 4 dosis o hasta conseguir >6x10⁶ CD34+/kg + G-CSF 10µg/kg diario D1:8. La aféresis comienza el día 5 y continúa hasta 4 veces o hasta conseguir >6x10⁶ CD34+/kg

Brazo B: Similar pero sustituyendo plerixafor por placebo.



Variables: La variable principal de eficacia fue el % de pacientes que alcanzaban 5x10⁶ CD34+ tras un máximo de 4 aféresis.

Resultados:

	Plerixafor + G-CSF (n=150)	Placebo + G-CSF (n=148)	RAR	NNT	P
% Pacientes que alcanzan >5x10 ⁶ CD34+/Kg por día de aféresis					
Día 1	27.9%	4.2%	23.7	4	<0.001
Día 2	29.1%	14.2%	24.9	4	
Día 3	57.7%	21.6%	36.1	3	
Día 4	65.6%	24.2%	41.4	2	
% Pacientes que alcanzan >5x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤4 días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	57.3%	18.9%	38,4%	3	<0.001
% Pacientes que alcanzan >2x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤4 días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	84%	43.2%	40.8%	2	<0.001
% Pacientes que se trasplantó después de la movilización	90%	55.4%	34.6%	3	<0.001
% pacientes vivos tras 12 meses	88%	87.2%	0.8%	-	ns

Un mayor porcentaje de pacientes con plerixafor alcanza el objetivo, y más rápidamente, pero no hay datos disponibles para saber si esto conduce a mejores resultados clínicos definitivos.

Estudio AMD3100-3102. Movilización de células CD34+ en pacientes con mieloma múltiple.

DiPersio JF, Stadmauer EA, Nademanee A, Micallef INM, Stiff PJ, Kaufman JL et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009; 113 (23): 5720-6

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

Pacientes. Se incluyeron 302 pacientes >18 años con MM, ECOG 0-1, recuento leucocitos >2.5x10⁹/L, recuento absoluto de neutrófilos >1.5x10⁹/L. Recuento plaquetas >100x10⁹/L, creatinina sérica <2.2ml/dL, función hepática normal, función cardíaca y pulmonar suficiente para someterse a aféresis y trasplante.

Tratamiento:

Brazo A: Plerixafor 0.24mg/kg día 4 hasta 4 dosis o hasta conseguir >6x10⁶ CD34+/kg + G-CSF 10µg/kg diario D1:8. La aféresis comienza el día 5 y continúa hasta 4 veces o hasta conseguir >6x10⁶ CD34+/kg

Brazo B: Similar pero sustituyendo plerixafor por placebo.

Variables: La variable principal de eficacia fue el % de pacientes que alcanzaban 6x10⁶ CD34+ en 2 o menos aféresis.

Resultados:

	Plerixafor + G-CSF (n=148)	Placebo + G-CSF (n=154)	RAR	NNT	P
% Pacientes que alcanzan >6x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤2 días de aféresis	71.6%	34.4%	37.2%	3	<0.001
% Pacientes que alcanzan >6x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤2 días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	70.3%	34.4%	35.9%	3	<0.001
% Pacientes que alcanzan >6x10 ⁶ CD34+/Kg por día de aféresis					
Día 1	54.2%	17.3%	36.9%	3	<0.001
Día 2	77.9%	35.3%	42.6%	2	
Día 3	86.8%	48.9%	37.9%	3	
Día 4	86.8%	55.9%	30.9%	3	
% Pacientes que alcanzan >6x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤4 días de aféresis	75.7%	51.3%	24.4%	4	<0.001
% Pacientes que alcanzan >2x10 ⁶ CD34+/Kg en ≤4 días de aféresis	95.3%	88.3%	7%	14	<0.001
% Pacientes que se trasplantó después de la movilización	95.9%	88.3%	7.6%	14	<0.001
% pacientes vivos tras 12 meses	95.3%	96.1%	-0.8%	-	ns

Un mayor porcentaje de pacientes con plerixafor alcanza el objetivo, y más rápidamente, pero no hay datos disponibles para saber si esto conduce a mejores resultados clínicos definitivos

TERAPIA DE RESCATE

En el estudio AMD-3101, 62 pacientes que no movilizaron suficientes CD34+, entraron en un procedimiento abierto de rescate con plerixafor+G-CSF.

Los pacientes descansaban 7 días, siendo tratados después 4 días con G-CSF. La tarde del 4º día y la mañana del 5º recibían plerixafor 0.24mg/kg, seguido de aféresis unas 10-11h tras plerixafor. Los pacientes continuaban con plerixafor+G-CSF y aféresis hasta 4 ciclos o hasta movilizar $>5 \times 10^6$ CD34+/kg. Tras la recogida de las células, se sometían a quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante. Se requería un mínimo de 2 millones de células movilizadas para pasar a trasplante, aunque el investigador podía decidir someter a pacientes que no lo hubieran logrado bajo su criterio

Resultados.

52 pacientes provenían del grupo tratado con Placebo+G-CSF. De ellos 33 (63%) movilizaron más de 2 millones de CD34+ y 46 (88%) pasaron finalmente a ser trasplantados.

10 pacientes provenían del grupo tratado con Plerixafor +G-CSF. De ellos 4 (40%, $p=0.11$ vs grupo anterior) movilizaron más de 2 millones de CD34+ y 6 (60%) pasaron finalmente a ser trasplantados.

Los 33 pacientes del grupo 1 y los 4 del 2 que movilizaron suficientes células consiguieron un injerto similar al de los pacientes de la primera fase, logrando al año el mantenimiento todos ellos.

De forma similar se planteó un rescate para los pacientes provenientes del estudio AMD-3102. En este caso 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio.

5.2.- Fuentes secundarias

London Cancer New Drugs Group: Plerixafor for Stem Cell mobilisation prior to BMT. Junio 2010.

En el resumen de la evaluación indica que la principal debilidad que presenta el fármaco es no disponer de ensayos clínicos randomizados que comparen plerixafor con ciclos repetidos de G-CSF en pacientes donde haya fracasado la movilización inicial con G-CSF. No obstante señala que los datos indirectos sugieren que la adición de plerixafor proporciona un mayor porcentaje de pacientes que tras fallar la movilización inicial pueden llegar a alcanzar el trasplante que si se tratasen con otros regímenes alternativos. También sugieren potenciales beneficios derivados de un ahorro en el número de aféresis necesarias a realizar.

En contra señala su coste y la teórica posibilidad de que movilice también células tumorales, incrementando la tasa de recaídas o una reducción en la supervivencia libre de progresión comparado con los pacientes tratados sólo con G-CSF.

Plerixafor. Rev Prescrire 2010;30 (318):247-250

Los autores califican a Plerixafor como "Possibly helpful". Indican que en pacientes con linfoma o mieloma que requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos, la obtención es más rápida y con más éxito cuando se añade a G-CSF. Sin embargo, pendiente de un futuro estudio, no puede descartarse el riesgo de agravamiento de la enfermedad debido a movilización de células tumorales a largo plazo. Plerixafor debe ser reservado para el grupo de pacientes en los que fracasa el empleo de G-CSF.

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son diarrea, náuseas y reacción en el lugar de inyección. La EMEA estima que un 3.3% de los pacientes que se tratan con plerixafor sufren un efecto adverso que conlleva discontinuación del tratamiento, interrupción o modificación del mismo. También señalan que aunque el tamaño muestral es limitado, parece que se presentan más efectos adversos relacionados con plerixafor como hipotensión, alteraciones cardíacas, trombosis venosa profunda y reacciones anafilácticas. Igualmente se mantienen un seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios fase III a largo plazo (5 años) para evaluar el mayor riesgo teórico de movilización de células tumorales

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Comparación de costes- del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento	
	Plerixafor	Filgastrim 10µg/kg
Precio unitario (PVL+IVA) Hospitalario	5473 €	95 €
Pauta	2-4 dosis: 10946-21892 €	8 dosis 760 €

La diferencia de coste sería el coste de plerixafor, ya que se añade al tratamiento con G-CSF. El impacto para el hospital, con una estimación de 10 pacientes/año está entre los 100.000 y 200.000 euros.

8.- CONCLUSIONES.

Plerixafor en pacientes con linfoma o mieloma que requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos, consigue una movilización de células más rápida y con más éxito cuando se añade a G-CSF.

Las principales reacciones adversas son diarrea, náuseas y reacción en el lugar de inyección, así como la teórica posibilidad de que movilice también células tumorales, incrementando la tasa de recaídas o una reducción en la supervivencia libre de progresión comparado con los pacientes tratados sólo con G-CSF.

La principal debilidad que presenta el fármaco es no disponer de ensayos clínicos randomizados que comparen plerixafor con ciclos repetidos de G-CSF en pacientes donde haya fracasado la movilización inicial con G-CSF, aunque los datos indirectos sugieren que la adición de plerixafor proporciona un mayor porcentaje de pacientes que tras fallar la movilización inicial pueden llegar a alcanzar el trasplante que si se tratasen con otros regímenes alternativos.

El coste es muy alto, aunque como atenuante estaría un potencial ahorro en el número de aféresis necesarias a realizar.

La CFT acuerda incluir Plerixafor como terapia de rescate a pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con G-GSF en la movilización.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica de Plerixafor. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001030/WC500030686.pdf (consultado en diciembre de 2010).
- Plerixafor for stem cell mobilisation priot to BMT. London Cancer New Drugs Group APC/DTC Briefing. UKMi. June 2010. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/Original-search/?query=plerixafor>
- Informe EPAR EMEA. Consultado en diciembre 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001030/WC500030689.pdf
- DiPersio JF, Stadmauer EA, Nademanee A, Micallef INM, Stiff PJ, Kaufman JL et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantataion in patients with multiple myeloma. Blood 2009; 113 (23): 5720-6
- Plerixafor. Rev Prescrire 2010;30 (318):247-250

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 27 de enero de 2011