



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 032-2021

**PLERIXAFOR CON FACTOR ESTIMULANTE
DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF)
EN PACIENTES CON LINFOMA O MIELOMA
MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE
AUTÓLOGO CON DIFÍCIL MOVILIZACIÓN
DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 23 de noviembre del 2021

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N° 032-2021. Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas; Lima, noviembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	3
II. ANTECEDENTES	3
III. DATOS DE LA SOLICITUD	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	11
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	12
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	12
X. DISCUSIÓN	13
XI. CONCLUSIONES	13

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Como parte de las funciones de la UFETS, se ha elaborado el presente informe sobre el uso de plerixafor en combinación con factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con linfomas o mieloma múltiple de tumores sólidos sensibles a quimioterapia candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas.
- En Perú, solo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica se registran más de 500 casos de LNH anualmente y de MM se registran más de 90 casos anualmente. La población a esperada en el INEN es de 12 pacientes al año, según reportes de la oficina de epidemiología.
- El plerixafor induce la movilización de células madre al torrente sanguíneo desde la médula ósea, y está aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de la LCV.
- Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 RS-MS que respondía la pregunta PICO.
- El metanálisis no encontró diferencias entre el grupo plerixafor y el placebo con respecto a la mortalidad a los 12 meses (RR: 1,00, IC 95 %: 0,59 a 1,69; $p=1,00$) ni eventos adversos (RR: 1,02, IC 95 %: 0,99 a 1,06; $p = 0,19$). Con respecto al resultado de la recolección exitosa de células madre, se evidenció ventaja en el grupo plerixafor (RR: 2,42; IC 95 %: 1,98 a 2,96; $p<0,001$). La evidencia encontrada es de calidad moderada, se incluyó estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, con comparador, financiados por el productor de plerixafor.
- La evidencia es aún limitada y de moderada calidad probablemente al tratarse de una enfermedad poco frecuente, aunque consistente en cuanto a las altas tasas de recolección exitosa. El panel de ETS sugiere continuar con el uso de plerixafor con filgastrin para movilización de células progenitoras para trasplante autólogo en pacientes con MM y LNH.

II. ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS inciso e: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", se ha elaborado el presente informe sobre el uso de plerixafor en combinación con factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con linfomas o mieloma múltiple de tumores sólidos sensibles a quimioterapia candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas.

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Plerixafor en combinación con factor estimulante de colonias de granulocitos
Indicación clínica solicitada	Linfomas o mieloma múltiple
Número de casos anuales	Aproximadamente 12 casos al año*.

*Datos de Oficina epidemiológica del INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas. ¿Cuál es la eficacia de Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G)?

P	Pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas
I	Plerixafor 0.24 mg/kg/día SC + Filgrastim 10ug/kg/día (FEC-G)
C	Filgrastim 10ug/kg/día (G-CSF)
O	Colección satisfactoria Número de pacientes trasplantados Eventos adversos

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Medline y Cochrane.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2021. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta diciembre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
MEDLINE	<p>Árbol de búsqueda #1 P: (Lymphoma [MeSH] OR Lymphomas [tiab] OR "Leukemia, Non-Hodgkin"[Mesh] OR "Leukemia, Non-Hodgkin"[Tiab]) I: (Plerixafor[Mesh] OR Plerixafor [Tiab] OR mozobil[Tiab] OR AMD3100[Tiab]) C: (mobil*[tiab] AND fail*[Tiab] OR remobil*[Tiab] OR re-mobil*[Tiab]) O: - Tipo de estudio: RS: (((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB)))))) Fecha de búsqueda 04/12/21 Total: 76</p>	<p>MET/ RS: 18 Seleccionados RS:1 OBS: 2</p>

<p>Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas</p>	<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021</p>	
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

<p>Cochrane</p>	<p>([mh Lymphoma] OR Lymphomas:ti,ab OR [mh "Leukemia, Non-Hodgkin"] OR "Leukemia, Non-Hodgkin":ti,ab) AND ([mh Plerixafor] OR Plerixafor:ti,ab OR mozobil:ti,ab OR AMD3100:ti,ab) AND (mobil*:ti,ab AND fail*:ti,ab OR remobil*:ti,ab OR re-mobil*:ti,ab)</p>	<p>OBS: 1</p>

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno proliferativo de células plasmáticas clonales que se caracteriza por el aumento anormal de para proteína monoclonal que conduce a evidencia de daño específico en órganos diana. Se desconoce la etiología exacta del MM, sin embargo, existe evidencia que sugiere que anomalías genéticas en oncogenes como CMYC, NRAS y KRAS pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la proliferación de células plasmáticas; y que también este asociado a otros factores como el consumo de alcohol, la obesidad, causas ambientales como insecticidas, solventes orgánicos) y la exposición a la radiación¹. El MM tiene una proporción de hombre a mujer de 3 a 2 y es más común entre los afroamericanos².

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia de los tejidos linfoides que se origina a partir de precursores de células B, células B maduras, células T, células T maduras y células asesinas naturales (NK). Entre el 85% - 90% de los LNH se derivan de las células B. Los factores de riesgo de LNH incluyen enfermedades inmunitarias, medicamentos, infecciones, estilo de vida, raza, antecedentes familiares y factores ocupacionales³. Existen variaciones geográficas en la incidencia de los subtipos individuales, siendo el linfoma folicular más común en los países occidentales y el linfoma de células T más común en Asia.

En Perú, solo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica se registran más de 500 casos de LNH anualmente y de MM se registran más de 90 casos anualmente⁴. La mortalidad en los casos con LNH y MM registrados en Lima metropolitana asciende a

¹ Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. Blood. 2016 Dec 8;128(23):2599-2606.

² Mateos MV, Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. Cancer Treat Res. 2016;169:3-12.

³ Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.

⁴ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN. 2009-2018. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

4.82 y 1.82 por cada 100,000 casos, respectivamente⁵

La presentación del MM puede variar de asintomática a gravemente enferma. Por lo general, el paciente es un adulto mayor que se queja de síntomas como fatiga, pérdida de peso y dolor óseo, particularmente en la espalda y el pecho⁶. La terapia inicial del MM varía según la estratificación del riesgo de la enfermedad y el estado funcional, lo que ayuda a determinar la elegibilidad para el trasplante⁷. Los pacientes aptos para el trasplante suelen recibir terapia de inducción durante unos meses para disminuir la carga tumoral, seguida de la movilización y recolección de células madre de sangre periférica y, finalmente, el trasplante autólogo⁸. Por ejemplo, el tratamiento preferido para los menores de 65 años es la quimioterapia, comúnmente con regímenes basados en bortezomib y lenalidomida-dexametasona, seguida de una terapia de dosis alta con melfalán y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TA-CPH)⁹.

El tratamiento del LNH varía mucho, según el estadio del tumor, el grado y el tipo de linfoma, y varios factores del paciente (p. ej., síntomas, edad, estado funcional). El tratamiento más común incluye quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, trasplante de células progenitoras y, en casos raros, cirugía. La quimio inmunoterapia, es decir, rituximab, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona, es la más utilizada¹⁰, sin embargo, entre el 20 y 30% de los pacientes no logra una remisión completa¹¹. En los casos con LNH refractario o recidivante, el tratamiento estándar es el trasplante autólogo de TA-CPH, junto con quimioterapia a altas dosis^{12,13}.

El TA-CPH inicia con la recolección y movilización de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del paciente, para posteriormente ser congeladas y almacenadas. La movilización de CPH ha evolucionado mucho desde sus inicios, donde la única fuente para la recolección era la médula ósea. Ha sido posible un cambio de paradigma en la recolección de HSC con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para aumentar la cantidad de células CD34+ circulantes y mejoras en los dispositivos de recolección, lo que permite la recolección de CPH en

⁵ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2016. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. Vol. 5. Lima.

⁶ Mateos MV, Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. *Cancer Treat Res*. 2016;169:3-12.

⁷ Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):498-507

⁸ Albagoush SA, Azevedo AM. Multiple Myeloma [Actualizado el 30 de julio de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene

⁹ Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):498-507

¹⁰ Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. Polatumumab vedotina en el linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario. *J Clin Oncol*. 10 de enero de 2020; 38 (2):155-165.

¹¹ Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, McBride A, Iftikhar A, Anwer F. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Jun;12(3):217-226

¹² Bhatt, V. R., and J. M. Vose. 2014. "Hematopoietic stem cell transplantation for nonHodgkin lymphoma." *Hematol Oncol Clin North Am* no. 28 (6):1073-95.

¹³ Isidori, A., A. Christofides, and G. Visani. 2016. "Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory nonHodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning." *Leuk Lymphoma* no. 57 (11):2499-509

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

menos sesiones de aféresis ^{14,15}.

El TA-CPH exitoso depende en gran medida de la recolección adecuada de células CD34 +. Sin embargo, una gran cantidad de casos son difíciles de movilizar o requieren múltiples intentos de movilización para un TA-CPH exitoso. El número de pacientes que son "difíciles de movilizar" varía considerablemente, con una incidencia que oscila entre el 5 y el 10 % hasta aproximadamente el 30 % ^{16,17,18}. En general, se han encontrado mayores problemas de movilización en pacientes con LNH en comparación con los que padecen MM¹⁹.

El Plerixafor, se une reversiblemente al receptor de quimiocinas CXCR4 y antagoniza la interacción del factor 1 α derivado de células estromales de quimiocinas (SDF-1 α), lo que induce la movilización de células madre al torrente sanguíneo desde la médula ósea^{20,21}.

Debido a la solicitud realizada y los antecedentes encontrados, se ha considerado realizar una ETS que incluya la revisión de la mejor evidencia científica disponible con respecto a la utilidad o eficacia o seguridad del plerixafor para movilización de células progenitoras para trasplante autólogo en pacientes con MM y LNH.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

- Uptodate²²: Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell

¹⁴ Hoggatt J, Speth JM, Pelus LM. Concise review: Sowing the seeds of a fruitful harvest: hematopoietic stem cell mobilization. *Stem Cells*. 2013 Dec;31(12):2599-606

¹⁵ Jantunen E, Varmavuo V, Valtola J. Plerixafor injection: a hematopoietic stem cell mobilizer in non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2016 Aug;9(8):723-32

¹⁶ Jantunen E, Varmavuo V, Valtola J. Plerixafor injection: a hematopoietic stem cell mobilizer in non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2016 Aug;9(8):723-32

¹⁷ Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Körbling M, Kebriaei P, Alousi A, De Lima M, Okoroji JG, McMannis J, Qazilbash M, Anderlini P, Giralt S, Champlin RE, Khouri I, Popat U. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol*. 2009 Jun;84(6):335-7.

¹⁸ Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio JF. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Sep;14(9):1045-1056.

¹⁹ Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio JF. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Sep;14(9):1045-1056.

²⁰ Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR. Plerixafor: a peripheral blood stem cell mobilizer. *Pharmacotherapy*. 2010 May;30(5):485-92.

²¹ Hübel K, Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Cooper S, Hangoc G, Macfarland R, Bridger GJ, Henson GW, Calandra G, Dale DC. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. *Support Cancer Ther*. 2004 Apr 1;1(3):165-72.

²² Vincent R et al. UpToDate® Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation. Fecha de actualización: Nov 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021 Versión: V.01

transplantation:

La cladribina es un medicamento aprobado para LCV. Uso de análogos de purina como tratamiento de primera línea en pacientes con LCV sintomáticos. un inhibidor del receptor de quimiocinas tipo 4 que actúa para impedir la unión de las células madre hematopoyéticas dentro del microambiente de la médula ósea, también está disponible para su uso en combinación con G-CSF en pacientes con MM. Los informes iniciales sugieren que este agente puede mejorar la recolección de células madre. Los enfoques estándar son usar FEC-G solo para donantes alogénicos y usar FEC-G solo o FEC-G más plerixafor o ciclofosfamida para la movilización autóloga.

Recomiendan reservar el uso de plerixafor para pacientes que no logran movilizar cantidades adecuadas de células CD34 +.

b. Guía de Práctica Clínica y ETS

- **CADTH: Canadian Agency Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines" (CADTH 2016)²³**

En este reporte, se realiza una revisión clínica y de costo-efectividad del plerixafor en pacientes con movilización fallida de células hematopoyéticas (CHP). La búsqueda se realizó una búsqueda limitada en PubMed, Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y agencias internacionales de tecnología sanitaria. Sus criterios fueron artículos en inglés, publicados entre el 01 de enero de 2015 y el 11 de octubre de 2016. Se excluyeron estudios no comparativos.

Su búsqueda condujo que la evidencia disponible sugiere que no existe diferencia significativa con respecto a la movilización de células CD34+ y el número de aféresis o días de aféresis requeridos comparados con otros esquemas de movilización. Tampoco observó diferencia con respecto a la sobrevida o sobrevida libre de progresión. Estas conclusiones se basaron en ocho estudios comparativos no aleatorizados. Además, encontraron que el uso de plerixafor estaría asociado a un incremento en los costos, principalmente debido al precio del medicamento, pese al ahorro de otros recursos. Esta conclusión se basó en tres evaluaciones económicas

En resumen, se sugiere que no existe diferencia con respecto a la movilización de células CD34+ y el número de aféresis o días de aféresis. No da una recomendación directa del uso de plerixafor

- **"Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations" ²⁴**

²³ Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: Clinical and Cost Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2015/RA0818%20Plerixafor%20Final.pdf>

²⁴ Giralt, S., L. Costa, J. Schriber, J. Dipersio, R. Maziarz, J. McCarty, et al. 2014. "Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations." *Biol Blood Marrow Transplant* no. 20 (3):295-308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

El grupo de la Esta American Society for Blood and Marrow Transplantation elaboró esta GPC. No realizaron una búsqueda, revisión, selección o análisis de la evidencia.

Recomienda $4-5 \times 10^6$ CD34 + células/kg como el número óptimo y $\geq 2 \times 10^6$ CD34 + células/kg como el número mínimo de CPH para respaldar el trasplante ²⁵

Se realiza una recomendación a favor de plerixafor, encontrando que debe ser incluido en los esquemas re-movilización dirigidos a pacientes que hayan fallado un primer intento de movilización sin plerixafor; aunque, también puede ser efectivo en pacientes cuyo primer esquema de movilización incluyó plerixafor. Las opciones de re-movilización incluyen FEC-G + plerixafor y FECG + quimioterapia + plerixafor. Esta recomendación se apoya principalmente en los resultados de un estudio retrospectiva.

c. METAANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión	Calidad de evidencia
Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma ²⁶	En esta RS, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de plerixafor con FEC-G para la movilización de células madre hematopoyéticas en personas con LNH o MM. Realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, actas de congresos, publicadas en 1990 a 2015. Realizaron MA con ITT, RR con IC 95%. Identificaron 4 ECA, donde 2 reportaron datos prematuros y no reportaron resultados. El metanálisis no encontró diferencias entre el grupo plerixafor y el placebo con respecto a la mortalidad a los 12 meses (RR: 1,00, IC 95 %: 0,59 a 1,69; p=1,00) ni eventos adversos (RR: 1,02, IC 95 %: 0,99 a 1,06; p = 0,19. Con respecto al resultado de la recolección exitosa de células madre, se evidenció ventaja en el grupo plerixafor (RR: 2,42; IC 95 %: 1,98 a 2,96; p<0,001.	Certeza de evidencia: Moderada (GRADE) Baja heterogeneidad en los estudios incluidos, baja inconsistencia. Hubo sospecha de sesgo de publicación.

²⁵ Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, Shaughnessy P, Majhail N, Perales MA, Cutler CS, Bensinger W, Litzow MR, Mohty M, Champlin RE, Leather H, Giralt S, Carpenter PA. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Sep;20(9):1262-73.

²⁶ 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 people with malignant lymphoma or multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 20;(10):CD010615.

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Revisión sistemática.

La revisión sistemática²⁷ encontrada realizó una metodología de búsqueda adecuada. Realizaron búsquedas en Web of Science, PubMed y Cochrane de estudios en inglés que compararan ambas pruebas, publicadas en 1990 a 2015.

Se incluyeron a pacientes de edad entre 18 a 78 años, con diagnóstico confirmado por biopsia de LNH en la primera o segunda remisión completa o parcial o MM, con un estado funcional ECOG de 0 o 1, recuento de leucocitos > 2,5 x 10⁹/L, recuento absoluto de neutrófilos > 1,5 x 10⁹/L y recuento de plaquetas > 100 x 10⁹ / L. Dos evaluaron los estudios. Se excluyeron los ensayos cruzados (cross-over), los ensayos cuasialeatorios y los ensayos retrospectivos post-hoc. De los 2 ensayos se obtuvieron 600 participantes con mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin. En ambos estudios, el grupo experimental recibió FEC-G más plerixafor y el grupo de control recibió FEC-G más placebo.

El metanálisis no encontró diferencias entre el grupo plerixafor y el placebo con respecto a la mortalidad a los 12 meses (RR: 1,00, IC 95 %: 0,59 a 1,69; p=1,00) ni eventos adversos (RR: 1,02, IC 95 %: 0,99 a 1,06; p = 0,19. Con respecto al resultado de la recolección exitosa de células madre, se evidenció ventaja en el grupo plerixafor (RR: 2,42; IC 95 %: 1,98 a 2,96; p<0,001).

En el estudio de mieloma múltiple, el 95,9 % (142 participantes) en el brazo de plerixafor y el 88,3 % (136 participantes) en el brazo de placebo se sometieron a trasplante (RR 1,09, IC del 95 %: 1,02 a 1,16); en el ensayo de linfoma no Hodgkin, el 90 % (135 participantes) en el grupo de plerixafor versus el 55,4 % (82 participantes) en el grupo de placebo se pudieron trasplantar (RR 1,62; IC del 95 %: 1,39 a 1,89).

Hubo baja heterogeneidad en los estudios ($I^2 < 40\%$), por lo que fue adecuado que usaran un análisis por efectos fijos; además baja inconsistencia, los ensayos clínicos incluidos tenían bajo riesgo de sesgo (adecuada aleatorización, estudios doble ciego controlado con placebo, detallaban protocolos, lista de participantes, sin embargo, los estudios fueron financiados por los fabricantes de plerixafor). Es por ello que la calidad de evidencia es moderada.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Plerixafor tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para REVIXIL 20 mg/mL, el titular del producto es GADORPHARMA SAC con registro sanitario es EE00445²⁸.

²⁷ 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 people with malignant lymphoma or multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 20;(10):CD010615.

²⁸ DIGEMID.

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En la página web de los proveedores de plerixafor se encuentra la siguiente información:

Plerixafor (Revixil®) 20mg/ml una ampolla cuesta S/ 11,200.00. Por lo tanto, en un año, asumiendo 4 dosis de plerixafor para 12 pacientes al año sería una inversión de S/ 537,600.00

El costo del Filgrastim (300 µg/mL), una ampolla es de S/. 8.27

Un estudio de costo-efectividad en Reino Unido²⁹, realizaron un estudio del mundo real en base a la experiencia de un centro, retrospectivamente evaluaron el uso de filgrastrin con o sin plerixafor. Se evidenció que el uso de plerixafor aumentaba costos del medicamento, pero reducía costos de estancia hospitalaria y de otros gastos sanitarios comparado con su no uso, llevando a un ahorro de 3400 euros.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EMA	DIGEMID - MINSA
Plerixafor (Mozobil)	Aprobado en el 2008. Aprobado para su uso en combinación de CPH hasta circulación periférica para trasplante autólogo en pacientes con LNH o MM	Aprobado en el 2009. Aprobado para su uso en combinación con FEC – G en movilización de CPH hasta circulación periférica para trasplante autólogo en pacientes con LNH o MM	Aprobado para trasplante autólogo en paciente con LNH o MM.

²⁹ A comparison of chemo-free strategy with G-CSF plus plerixafor on demand versus intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF as PBSC mobilization in newly diagnosed multiple myeloma patients: An Italian explorative cost Analysis

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)³⁰ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es moderada. La evidencia analizada ha consistido en revisiones sistemáticas con meta análisis, los cuales encabezan la pirámide de calidad de evidencia, así como estudios observacionales, GPC y ETS de agencias reconocidas. La revisión sistemática encontró que el uso de plerixafor en pacientes con difícil movilización de células progenitoras tiene un beneficio, pero no disminuye mortalidad, sin aumento de eventos adversos.

Esta revisión tuvo baja heterogeneidad en los estudios ($I^2 < 40\%$); además baja inconsistencia, los ensayos clínicos incluidos tenían bajo riesgo de sesgo (adecuada aleatorización, estudios doble ciego controlado con placebo, detallaban protocolos, lista de participantes, sin embargo, los estudios fueron financiados por los fabricantes de plerixafor). Es por ello que la calidad de evidencia es moderada.

Una evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en Reino Unido se realizó una, en la cual, las estimaciones de costo del plerixafor se evidenció que puede conllevar a ahorro de costos, sin embargo, se basan en evidencia local de Reino Unido.

La magnitud del beneficio al momento es incierta, debido a una falta de comparador en el INEN.

Se tiene aceptación por parte de los médicos tratantes para continuar el uso de plerixafor asociado con filgrastin en MM o LNH. Se cuenta con el personal profesional en salud capacitado, y con los insumos para administrarla.

Luego de la discusión, el panel concluye que plerixafor es una opción como apoyo a quienes tienen difícil movilización de células progenitoras para trasplante autólogo.

XI. CONCLUSIONES

1. La presente evaluación evaluó el uso de plerixafor con filgrastin para movilización de células progenitoras para trasplante autólogo
2. Se hizo una búsqueda sistemática, encontrando 1 RS-MS que respondía la pregunta PICO. El MA encontró que respecto al resultado de la recolección exitosa de células madre, se evidenció ventaja en el grupo plerixafor con un RR de 2.42. La evidencia encontrada es de calidad moderada, se incluyó estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, con comparador, financiados por el productor de plerixafor

³⁰ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 032-2021 Plerixafor con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con linfoma o mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo con difícil movilización de células progenitoras hematopoyéticas	Código: UFETS-INEN.RR N° 032-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

3. Plerixafor se encuentra disponible en el Perú; una ampolla de Plerixafor 20mg/ml cuesta S/ 11,200.00. Para ello revisamos un estudio de costo-efectividad en Reino Unido, hicieron retrospectivamente una evaluación del uso de filgastrin con o sin plerixafor. Se evidenció que el uso de plerixafor aumentaba costos del medicamento, pero reducía costos de estancia hospitalaria y de otros gastos sanitarios comparado con su no uso, llevando a un ahorro de 3400 euros.
4. Se sugiere plerixafor con filgastrin para movilización de células progenitoras para trasplante autólogo.