

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e 392/2015)

Documento PTR n. 154 relativo a:

PLERIXAFOR

*Aggiornato a Maggio 2016
Gennaio 2012*

PLERIXAFOR

Indicazioni registrate

Plerixafor è indicato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare [1].

ATC L01BA04 – Analoghi dell'acido folico

Classe H – OSP, Scheda AIFA online

Procedura registrazione: Centralizzata

Prezzo (1 flac. 24 mg) al pubblico (al netto degli sconti): 8.414,76 €

Prezzo (1 flac. 24 mg) ex factory (al netto degli sconti): 5.098,59 €

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per la mobilitazione delle cellule staminali periferiche, nella pratica clinica vengono impiegati trattamenti a base di chemioterapia, fattori di crescita, chemioterapia seguita dalla somministrazione di fattori di crescita (G-CSF - *granulocyte-colony stimulating factor*), o chemochine, da sole o in combinazione. Il plerixafor è indicato in aggiunta al trattamento a base di G-CSF.

Come fattore di crescita viene abitualmente usato il filgrastim (unico G-CSF autorizzato in Italia per questa indicazione). Esso stimola il rilascio di cellule progenitrici di CD34⁺ dal midollo, riducendo il numero di raccolte necessarie per il trapianto. Inoltre, le cellule prelevate dopo mobilitazione con filgrastim sembrano attecchire più rapidamente [2].

Meccanismo d'azione

Il plerixafor è un antagonista reversibile e selettivo del recettore per le chemochine CXCR4 che agisce determinando il blocco del legame del suo legante affine, il fattore derivato dalle cellule stromali-1 α (SDF-1 α). La leucocitosi e gli incrementi nei livelli di cellule progenitrici ematopoietiche in circolazione indotti dal plerixafor si ritengono un risultato della rottura del legame del CXCR4 con il suo legante affine, con la conseguente comparsa di cellule pluripotenti e mature nella circolazione sistemica.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'AIC è stata attribuita sulla base di due studi clinici di fase III [3,4,5], randomizzati e controllati verso

placebo, in doppio cieco, nei quali il plerixafor è stato somministrato in aggiunta al G-CSF.

Il primo studio (AMD3100-3101) è stato eseguito su pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH) con necessità di trapianto autologo, mentre il secondo studio (AMD3100-3102) ha incluso pazienti con diagnosi di mieloma multiplo (MM). In entrambi gli studi, i soggetti arruolati erano di età compresa tra i 18 e i 78 anni, avevano una diagnosi confermata tramite biopsia e un *performance status* secondo i criteri dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) compreso tra 0 e 1. Sono stati esclusi dagli studi i pazienti che avevano ricevuto in precedenza un trapianto autologo o allogenico e coloro che avevano tentato o fallito una precedente raccolta di cellule staminali. Per gli ulteriori e numerosi criteri di inclusione ed esclusione dei due studi clinici si rimanda alle pagine 32 e 33 dell'EPAR.

In entrambi gli studi, i pazienti nel braccio in studio hanno ricevuto un trattamento con G-CSF alla dose di 10 μ g/kg per 4 giorni + plerixafor alla dose di 240 μ g/kg (n = 150 per il 3101 e n = 148 per lo studio 3102), mentre i controlli sono stati trattati con G-CSF alla dose di 10 μ g/kg + placebo (n = 148 per il 3101 e n = 154 per lo studio 3102). Il trattamento è continuato fino al raggiungimento del valore target dei CD34⁺ sia per lo studio 3101 che per il 3102: i pazienti che non raggiungevano tale valore venivano avviati ad una fase in aperto, dove, dopo 7 giorni di pausa, ricevevano un altro trattamento con G-CSF e plerixafor.

L'endpoint primario dello studio 3101 ha determinato la proporzione di pazienti che raggiungeva il target ≥ 5

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

$\times 10^6$ cellule CD34⁺/kg in 2 giorni o meno di aferesi vs placebo. Il risultato in termini di obiettivo primario è stato del 59,3% nel gruppo trattato con plerixafor vs 19,6% con placebo ($p < 0,001$).

Dei pazienti trattati con l'associazione G-CSF + placebo, il 47,3% (n=70) ha raggiunto il numero minimo di cellule CD34⁺ necessarie per poter effettuare il trapianto ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) in 4 giorni o meno di aferesi durante la prima fase di trattamento. Al contrario, di coloro che hanno evidenziato una scarsa mobilitazione, non raggiungendo quindi il numero target di cellule CD34⁺ durante la prima fase di trattamento, il 59,7% (corrispondente a 37 pazienti) ha ottenuto una raccolta di CD34⁺ una volta entrati nella "rescue procedure".

Nello studio 3102 l'endpoint primario ha valutato la proporzione di pazienti che raggiungeva il target $\geq 6 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg in 2 giorni o meno di aferesi vs placebo: il risultato è stato raggiunto dal 71,6% dei pazienti che avevano ricevuto il plerixafor vs 34,4% dei pazienti nel gruppo del placebo ($p < 0,001$).

In entrambi gli studi, gran parte degli obiettivi secondari, alcuni dei quali richiesti dall'EMA, sono risultati statisticamente significativi e a favore del nuovo trattamento (per i dettagli si rimanda all'EPAR della specialità Mozobil®). La sopravvivenza complessiva (ultimo endpoint secondario delle tabelle) non è risultata statisticamente diversa tra i due trattamenti (95,3% vs 96,1% per il 3101 e 88,0% vs 87,2% per il 3102), anche se occorre rilevare che gli studi non erano stati disegnati per dimostrare questo punto.

L'88,3% (n=136) dei pazienti trattati con l'associazione G-CSF + placebo ha raggiunto il numero minimo di cellule CD34⁺ necessarie per poter effettuare il trapianto ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) in 4 giorni o meno di aferesi durante la prima fase di trattamento. Al contrario, il 100% (7 pazienti) dei soggetti definiti scarsi mobilizzatori ha raggiunto tale valore soglia entro 4 giorni di aferesi dopo essere entrato nella "rescue procedure".

Alla luce dei risultati ottenuti, il CHMP ha imposto la limitazione di impiego ai pazienti con linfoma e mieloma multiplo con scarsa mobilitazione cellulare. Il CHMP ha messo in evidenza che il meccanismo di azione del farmaco potrebbe potenzialmente comportare anche la mobilitazione di cellule tumorali, problema che, sebbene riportato in scheda tecnica, rimane irrisolto e non può essere quindi escluso. Il plerixafor, infatti, agisce legando il recettore CXCR4, presente anche sulle cellule tumorali, per cui

potrebbe, analogamente a quanto avviene con le CD34+, promuoverne la mobilitazione.

Per i dubbi sopra esposti, il CHMP ha richiesto l'estensione del follow-up dei due studi a 5 anni in modo da valutare la sopravvivenza complessiva (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). La Ditta ha ribadito che il protocollo in studio non rende possibile la valutazione della PFS mentre la OS è stata calcolata.

Successivamente, è stata condotta un'analisi su 580 pazienti affetti da mieloma o linfoma, ammessi all'uso compassionevole di plerixafor tra maggio 2008 e agosto 2009, dopo il fallimento di un tentativo di raccolta con G-CSF da solo o preceduto da chemioterapia (6). Il fallimento (*poor mobilizers*, o scarsa mobilitazione) era definito da:

- a) una conta di cellule CD34⁺ nel sangue periferico $<$ di 10/ μ L prima dell'aferesi, oppure
- b) una raccolta complessiva $\leq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg in un massimo di 7 sedute aferetiche.

I pazienti dovevano essere nelle seguenti condizioni:

- adeguata funzionalità cardiaca, epatica e renale per effettuare la leucoaferesi;
- ECOG PS 0-1
- conta leucocitaria $> 2,5 \times 10^9$ /L, ANC $> 1,5 \times 10^9$ /L, piastrine $> 85 \times 10^9$ /L
- creatinina serica $< 1,5$ g/dL
- test di funzionalità epatica entro un valore 2X rispetto al massimo - normale
- assenza di epatite B o C attiva.

I 256 pazienti con mieloma ottenevano una raccolta $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg nell'81,6% dei casi e $> 5,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺ / kg nel 32,0% dei casi. Risultati inferiori venivano ottenuti nei restanti 310 pazienti affetti da linfoma che raccoglievano $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg nell'64,8% dei casi; e $> 5,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺ / kg nel 12,6% dei casi ($p = 0,0001$).

Le conclusioni di questo studio confermano l'efficacia di plerixafor nei soggetti con scarsa mobilitazione, specialmente nel mieloma.

Condizioni di autorizzazione Nazionale

Il farmaco è stato autorizzato con obbligo di compilazione della scheda di monitoraggio AIFA e in seguito a parere della CTS, sono state apportate alcune modifiche al Registro web based relativo al medicinale plerixafor, con decorrenza dal 13/03/2014. Attualmente, i criteri completi di eleggibilità previsti da AIFA sono i seguenti:

1. paziente candidato a trapianto di cellule staminali ematopoietiche che ha fallito

¹ Le cellule staminali emopoietiche esprimono sulla propria superficie alcuni antigeni, tra cui il CD 34, per cui la denominazione di cellula CD34+ viene impiegata come sinonimo di cellula staminale. Documento approvato nella seduta della CRF del 19 gennaio 2012 Documento revisionato nella seduta della CRF del 12 maggio 2016

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- almeno un tentativo di mobilitazione efficace con adeguato dosaggio di G-CSF
2. paziente 'poor mobilizer' con un livello di CD34+ circolanti inferiore a 20/mcL nella giornata nella quale dovrebbe essere iniziata la raccolta aferetica
 3. plerixafor viene somministrato dopo pretrattamento con G-CSF (5-10 µg/kg una volta al giorno per almeno 4 giorni consecutivi).

Ai fini dell'eleggibilità bisogna rientrare in una delle seguenti condizioni: [1 e 3] oppure [2 e 3].

Costo della terapia

Il trattamento standard per la mobilitazione delle cellule staminali periferiche prevede l'uso del filgrastim alla posologia di 1MUI/kg/die per 4-5 giorni. Per un paziente adulto² il costo del trattamento previsto è di 639,00 – 766,80 €³.

Il plerixafor prevede uno schema posologico di 0,24 mg/kg/die per 1-7 giorni. La confezione disponibile in commercio è costituita da una fiala contenente 24 mg di principio attivo in 1,2 ml, da utilizzare immediatamente una volta aperto, ha un prezzo *ex factory* pari a 5.099 €. Per un paziente adulto⁴ il costo del trattamento va da 5.099€ per un giorno di terapia a 35.693 € per 7 giorni.

Considerando che il plerixafor è indicato in aggiunta al trattamento a base di G-CSF, il prezzo totale del trattamento previsto oscilla da 5.738 – 36.460 €.

Sicurezza

In generale, l'incidenza di reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) negli studi pre-registrativi è stata più alta nel gruppo dei pazienti trattati con plerixafor: 65% vs 41% per i soggetti con LNH e 65% vs 45% per i soggetti con MM. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state diarrea (32% e 18% nei bracci che ricevevano plerixafor vs 1% e 5,3% per i pazienti trattati con placebo), nausea (16-17% vs 5,5-7,3%), reazioni nel sito di iniezione (20-29% vs 3,3-6,9%), dolore osseo, mal di testa,

ipomagnesemia ecc. La trombocitopenia è stata più frequente nel gruppo trattato con plerixafor.

Il trattamento con plerixafor espone a un teorico rischio di mobilitazione di cellule tumorali nei pazienti con MM e linfoma. In base alla breve durata dell'esposizione e dell'osservazione non è stato possibile stabilire i rischi connessi alla eventuale mobilitazione di cellule tumorali. Per questo motivo, il CHMP ha richiesto alla Ditta in fase di approvazione dati a lungo termine ottenibili estendendo il follow-up degli studi registrativi da 3 a 5 anni e imponendo la compilazione di un apposito registro.

Il CHMP ha messo in evidenza che il profilo di sicurezza complessivo del nuovo farmaco è tutt'altro che definito (dubbi su tollerabilità cardiaca, ematologica, gastrointestinale, nervosa ecc.)

² Paziente adulto medio con peso di 70 kg

³ Si considera il Nivestim® 30MUI 0,5 ml avente prezzo *Ex-Factory* di 63,90 €

⁴ Paziente adulto medio con peso di 70 kg

CONCLUSIONI

La CRF ha rivalutato plerixafor tenendo conto dei criteri di eleggibilità presenti attualmente nel registro AIFA considerando i seguenti elementi:

- dalla data della precedente valutazione ad oggi non sono state pubblicate nuove prove di efficacia e sicurezza;
- le modifiche apportate al registro AIFA ampliano i criteri con cui vengono definiti i pazienti poor mobilizer candidabili alla terapia con plerixafor: prima venivano inclusi i pazienti che avevano fallito almeno un tentativo di mobilizzazione con G-CSF, ora anche i pazienti che hanno livelli di CD34+ circolanti ≤ 20 cellule/mcl nel giorno della aferesi.

Nelle conclusioni della scheda di valutazione del farmaco la CRF era stata più restrittiva, considerando un livello di CD34+ ≤ 10 cellule/mcl, tenendo conto dei criteri utilizzati dai Centri trapianto della regione Emilia Romagna.

La CRF ha espresso parere favorevole al recepimento delle variazioni dei criteri di eleggibilità apportati al registro web AIFA di plerixafor.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Compendio Farmaceutico FARMADATI – aggiornato al n.82 del 03.02.2012.
2. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Undicesima edizione (edizione italiana).
3. *European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Mozobil. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/303556/2009.*
4. DiPersio JF et al. Phase III Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Compared With Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Autologous Stem-Cell Mobilization and Transplantation for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4767-4773
5. Dipersio JF. 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;113:5720-5726
6. Hubel1 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 Transplantation advance online publication*, 14 November 2011; doi:10.1038/bmt.2011.216.