



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PLERIXAFOR + FACTOR
ESTIMULANTE DE COLONIAS-GRANULOCITOS PARA LA
MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS CD34+ EN PACIENTES CON LINFOMA
NO HODGKIN CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO CON
FALLA DE UNO O MÁS ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
6. Celina Herrera Cunti – Médico especialista en Hematología - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS:

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN:

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de plerixafor + factor estimulante de colonias-granulocitos para la movilización de células CD34+ en pacientes con linfoma no Hodgkin candidatos a trasplante autólogo con falla de uno o más esquemas de movilización de progenitores hematopoyéticos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CPH:	Células progenitoras hematopoyéticas.
EMA:	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i> .
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA:	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i> .
FEC-G:	Factor estimulante de colonias-granulocitos.
GPC:	Guía de práctica clínica.
IETSI:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
LILACS:	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
LNH:	Linfoma no-Hodgkin.
MeSH:	Del inglés, <i>Medical Sub Heading</i> .
NGC:	Del inglés, <i>National Guideline Clearinghouse</i> .
NICE:	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> .
PICO:	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i> .
SciELO:	Del inglés, <i>Scientific Electronic Library Online</i> .
TA-CPH:	Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

ÍNDICE

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
A. <u>ANTECEDENTES</u>	9
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PLERIXAFOR</u>	12
<u>III. METODOLOGÍA</u>	13
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	14
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	14
<u>IV. RESULTADOS</u>	15
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	18
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:</u>	18
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:</u>	23
iii. <u>ESTUDIOS OBSERVACIONALES:</u>	24
<u>V. DISCUSIÓN</u>	27
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	30
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	31
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	32
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	37

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Se denomina linfoma no-Hodgkin (LNH) a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoproliferativas con diferentes patrones histológicos, manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento. Los LNH representan cerca del 90% de los linfomas. Solo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú se registran anualmente más de 500 casos de LNH. La mortalidad en los casos registrados en Lima metropolitana asciende a 4.82 por cada 100,000 casos. El tratamiento del LNH varía, según el grado de la enfermedad. Entre el 20 y 30% de los pacientes con LNH no logra una remisión completa de la enfermedad con el tratamiento inicial. En los casos de LNH refractario o recidivante, el tratamiento estándar es el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TA-CPH) con quimioterapia a altas dosis.
- El TA-CPH inicia con la recolección de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del paciente. Estas CPH son obtenidas de la circulación periférica, por lo que es necesario movilizarlas desde la médula ósea. Se reconocen tres formas de movilización: (i) mediante factor estimulante de colonias-granulocitos (FEC-G) solo, (ii) mediante FEC-G junto con quimioterápicos a altas dosis, y (iii) mediante FEC-G junto con plerixafor. Posteriormente, después de tratar el LNH con quimioterapia de alta intensidad, estas CPH obtenidas son devueltas al paciente.
- Plerixafor inhibe selectivamente el receptor de quimiocina CXCR4; facilitando el flujo de las CPH hacia la circulación periférica. Plerixafor está aprobado por la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency*, en combinación con FEC-G, para la movilización de CPH a la circulación periférica para la realización de TA-CPH en pacientes con LNH o mieloma múltiple.
- Actualmente, EsSalud cuenta con filgrastim como FEC-G y con ciclofosfamida como quimioterápico, para la movilización de CPH. Sin embargo, los reportes internacionales muestran que entre el 5% y 40% de los pacientes presenta falla de la movilización con FEC-G solo, o en combinación con quimioterápicos. En estos casos, es necesario realizar nuevos intentos de movilización (re-movilización) utilizando variaciones del esquema inicial o añadiendo otros fármacos. Por ello, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia del uso de plerixafor + FEC-G, en comparación con FEC-G solo, en la re-movilización de CPH (células CD34+) en pacientes con LNH candidatos a TA-CPH con falla de uno o más esquemas de movilización previos.

- Inicialmente, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia sobre la eficacia de plerixafor + FEC-G, comparado FEC-G solo, en la re-movilización de CPH; de acuerdo con la pregunta PICO validada con la especialista. La revisión de la información con respecto a los esquemas de re-movilización en pacientes con LNH y mieloma múltiple mostró otros esquemas de re-movilización; los cuales incluyen FEC-G + quimioterapia. Dado que EsSalud dispone de quimioterápicos para el manejo de LNH (por ejemplo, ciclofosfamida), se ampliaron los criterios de elegibilidad para incluir, además, evidencia que compare plerixafor + FEC-G versus FEC-G + quimioterapia. Adicionalmente, se agregó la sobrevida global como desenlace de interés.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la evidencia en torno a la eficacia del esquema de re-movilización con plerixafor + FEC-G, en comparación con otros esquemas de movilización de CPH en pacientes con LNH candidatos a TA-CPH con falla de uno o más esquemas de movilización de CPH.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura científica publicada hasta la actualidad, no se encontraron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que respondan directamente a la pregunta PICO de interés. Por este motivo, se optó por incluir también estudios observacionales. Se incluyeron cinco guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por: la *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (SBMT), el *British Society for Haematology* (BSH), un equipo de trabajo del *Stem Cell Transplant Steering Committee* (SCTSC), un grupo de expertos brasileños (Duarte 2016) y un grupo de clínicos representantes de Reino Unido e Irlanda (Douglas 2017). Estas GPC trataron sobre el manejo de pacientes que fallaron a algún esquema de movilización de CPH. Además, se incluyó una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) realizada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH); la cual evaluó la eficacia del plerixafor como parte de esquemas de re-movilización de CPH. Por último, se incluyeron dos estudios retrospectivos (Pusic 2008 y Perkins 2012) que compararon el esquema FEC-G + plerixafor con otros esquemas de re-movilización, dentro de los cuales se incluyen FEC-G solo y FEC-G + quimioterapia.
- Las cinco GPC recomiendan usar plerixafor junto con FEC-G en caso de falla durante la primera movilización de CPH. La evidencia utilizada para sustentar dicha recomendación consiste en: cuatro revisiones narrativas, tres publicaciones de un ECA, dos cohortes retrospectivas y nueve estudios de un solo brazo. Las revisiones narrativas utilizaron como evidencia subconjuntos de los estudios primarios mencionados previamente. El ECA excluyó a los sujetos con movilizaciones previas fallidas (población de interés del presente

dictamen). Solo uno de los estudios retrospectivos se realizó en la población de interés del presente dictamen (Pusic 2008) y el otro se realizó en pacientes con mieloma múltiple. En consecuencia, las recomendaciones están basadas principalmente en reportes descriptivos del porcentaje de éxito (recolección de 2×10^6 células CD34+ o más) del esquema de re-movilización con plerixafor + FEC-G o en estudios realizados en poblaciones muy diferentes a la población de interés de este dictamen.

- La ETS manifiesta que la evidencia disponible sugiere que los esquemas de re-movilización que incluyen plerixafor no son superiores a otros esquemas de re-movilización en términos de: recolección de células CD34+, número de días de aféresis, supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Aunque la población de interés de esta ETS (pacientes que requieran re-movilización; independiente de la enfermedad de fondo) es más amplia que la población de interés de este dictamen, y aunque no se encontraron estudios aleatorizados, la exclusión de los estudios sin grupo de comparación ayuda a que el nivel de la evidencia utilizada en esta ETS sea mayor a la utilizada en las GPC. Aun así, la evidencia no muestra que los esquemas de re-movilización con plerixafor fuesen mejores a otros esquemas. Finalmente, los estudios de costos incluidos en esta ETS mostraron que los esquemas de re-movilización con plerixafor generan mayor gasto, pese al ahorro de otros recursos.
- Los resultados de los estudios retrospectivos son contradictorios. Ambos estudios observaron que el esquema FEC-G + plerixafor logra mayores tasas de éxito (recolección de células CD34+ $\geq 2 \times 10^6$) durante las aféresis de la re-movilización. Sin embargo, al sumar las células CD34+ obtenidas en la primera movilización, con las obtenidas en la re-movilización; solo el estudio de Pusic 2008 mostró diferencia estadística. Ambos estudios tienen limitaciones para ser aplicados a la población de interés del presente dictamen. Primero, en ambos estudios, poco menos del 50% de los pacientes tenía LNH. Segundo, en el estudio de Perkins 2012, los pacientes con LNH no estuvieron distribuidos equitativamente entre los esquemas de re-movilización y en el estudio de Pusic 2008, la distribución según el esquema de re-movilización no se reportó. Tercero, al ser estudios retrospectivos, pudieron existir diferentes criterios diagnósticos que influyeran en el tipo de esquema de re-movilización utilizado. La existencia de dichos criterios diagnósticos explicaría la diferencia en la proporción de pacientes con LNH dentro de cada esquema de re-movilización; pero también, introduciría sesgo de selección. Todas estas limitaciones disminuyen la validez de sus resultados.
- En consecuencia, la evidencia disponible es insuficiente para concluir que el esquema de re-movilización con plerixafor + FEC-G es más eficaz que otros

esquemas de re-movilización disponibles en la institución en pacientes con LNH y falla a uno o más esquemas de movilización previos. Así también, es difícil realizar una conclusión sobre la seguridad de los esquemas que incluyen plerixafor; dado que la mayoría de evidencia disponible no reporta los eventos adversos ocurridos. Por otro lado, debido al alto costo de plerixafor, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable. Es decir, en un contexto de recursos limitados, como el de EsSalud, la inversión de estos recursos en el financiamiento de plerixafor implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías eficaces y seguras disponibles actualmente para los asegurados.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de plerixafor junto con FEC-G (filgrastim) como esquema de movilización de CPH en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del esquema combinado de plerixafor 0.24 mg/Kg/día administrado vía subcutánea + factor estimulante de colonias-granulocitos (FEC-G), en comparación con el tratamiento con FEC-G solo, para la movilización de células CD34+ en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) candidatos a trasplante autólogo con falla de uno o más esquemas de movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH).

Así, el Dr. Eduardo Fernández Vértiz del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de plerixafor según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente adulto con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, candidato a trasplante autólogo con falla a ≥ 1 esquemas de movilización de progenitores hematopoyéticos.
I	Plerixafor 0.24 mg/Kg/día subcutáneo por 3 dosis asociado a Filgrastim 10 μ g/Kg/día
C	Filgrastim 10 μ g/Kg/día x4 a 8 días.
O	Obtener $> 2 \times 10^6$ células CD34+/Kg para proceder al trasplante autólogo de médula ósea.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con el médico especialista, Dra. Celina Herrera Cunti, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialistas

P	Paciente adulto con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, candidato a trasplante autólogo con falla de uno o más esquemas de movilización de progenitores hematopoyéticos.
I	Plerixafor 0.24 mg/Kg/día subcutáneo + Factor estimulante de colonias-granulocitos (Filgrastim) 10µg/Kg/día.
C	Factor estimulante de colonias-granulocitos (Filgrastim) 10µg/Kg/día.
O	Obtención de 2×10^6 células CD34+/Kg o más.

B. ASPECTOS GENERALES

Se denomina LNH a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoproliferativas (Swerdlow et al. 2016) con diferentes patrones histológicos, manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento. Los LNH son relativamente frecuentes y representan cerca del 90% de los linfomas (Armitage et al. 2017, Shankland, Armitage, and Hancock 2012). En 2013, se reportaron 13,413 casos nuevos de LNH en el Reino Unido, y en 2016 se esperaban más de 72,000 casos nuevos en Estados Unidos (Armitage et al. 2017). En Perú, solo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se registran más de 500 casos de LNH anualmente (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016a). La mortalidad en los casos registrados en Lima metropolitana asciende a 4.82 por cada 100,000 casos (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016b). Entre el 85% y 90% de los LNH derivan de células B. En las regiones de mayor ingreso, los LNH de células B de bajo grado son los más incidentes y en las regiones de menor ingreso, los LNH más incidentes son los linfomas de células B de alto grado, los linfomas de células T y los de células *natural killer*. Los factores de riesgo de LNH incluyen enfermedades inmunes, medicamentos, infecciones, estilos de vida, raza, antecedentes familiares, y factores ocupacionales (Armitage et al. 2017).

Los LNH se producen por alteraciones de los genes que controlan el crecimiento y la maduración de las células B. Las células B saludables se originan en la médula ósea y luego son sembradas en los órganos linfáticos secundarios (como los nódulos linfáticos y el bazo). Con la ayuda de las células T, forman los folículos linfoides primarios y secundarios. En los folículos linfoides secundarios se encuentran los centros germinales; los cuales son estructuras que favorecen la rápida proliferación y la alteración genética de las células B. Estos procesos ayudan a la formación de

anticuerpos, pero también favorecen el desarrollo de linfomas si los mecanismos de control fallan (Armitage et al. 2017).

El tratamiento del LNH puede variar según el grado de enfermedad (Bowzyk Al-Naeeb et al. 2018). Entre el 20 y 30% de los pacientes con LNH no logra la remisión completa de la enfermedad con el tratamiento inicial: rituximab, cilofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (Zahid et al. 2017). En los casos de LNH refractario o recidivante, el tratamiento estándar es el trasplante autólogo de células madre; también llamado trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TA-CPH), junto con quimioterapia a altas dosis (Philip et al. 1995, Bhatt and Vose 2014, Isidori, Christofides, and Visani 2016, Schmitz et al. 2002). Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), gracias a un proceso de diferenciación, son capaces de formar todas las líneas celulares del sistema hematopoyético (eritrocitos, plaquetas, células linfoides y células mieloides). Esta característica, junto con su capacidad de autorenovarse, es importante en el tratamiento de las neoplasias hematológicas (Fricker 2013).

El TA-CPH inicia con la recolección de las CPH del paciente con LNH; luego, estas son congeladas y almacenadas. Como la cantidad de CPH en el flujo sanguíneo es muy pequeña, es necesario movilizarlas desde la médula ósea hacia la circulación periférica. Se reconocen tres formas de movilización: (i) mediante FEC-G solo, (ii) mediante FEC-G junto con quimioterápicos a altas dosis, y (iii) mediante FEC-G junto con plerixafor. Aunque la adición de quimioterápicos al FEC-G mejora la recolección de CPH, en comparación con FEC-G solo, el riesgo de toxicidad también aumenta (Moog 2008, Tuchman et al. 2015, Gertz and Dingli 2014). El paciente recibe quimioterapia de alta intensidad para el LNH luego de ello estas CPH tratadas son devueltas al mismo paciente.

En la literatura, se han descrito diversos factores de riesgo para una mala movilización. Entre el 5% y 40% de los pacientes presenta falla de la movilización de CPH con FEC-G solo, o en combinación con quimioterápicos (DiPersio et al. 2009, Pusic et al. 2008). Los factores relacionados a pobre movilización son de diversa índole como factores relacionados al paciente: edad, niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica o creatinina, bajos niveles de albúmina, plaquetopenia; factores relacionados a la enfermedad: estadios avanzados, enfermedad refractaria, compromiso extenso de la médula ósea; factores relacionados al tratamiento previo a la movilización: número de terapias previas, uso de interferón, sobrecarga de hierro asociada a transfusión, quimioterapia previa con melfalán, clorambucil, fludarabina, lenalidomida, compuestos de platino y mitoxantrone (Gertz 2010; Hsu y Cushing 2016; Piccirillo et al. 2012; Mohty et al. 2014).

EsSalud cuenta con filgrastim y quimioterápicos, como ciclofosfamida, para la movilización de CPH en pacientes con LNH candidatos a trasplante autólogo. Ante la

alta tasa de falla en los primeros intentos de movilización de CPH, pueden realizarse nuevos intentos de movilización (re-movilización) con variaciones del esquema inicial o añadiendo otros fármacos. No obstante, en estos casos, la tasa de falla en la re-movilización continúa siendo alta. Los especialistas consideran que el esquema re-movilización con FEC-G y plerixafor tendría mayor tasa de éxito en la re-movilización de CPH. Por este motivo, se ha solicitado al IETSI la evaluación de plerixafor + FEC-G como esquema de re-movilización en pacientes con LNH, candidatos a TA-CPH y con antecedente de falla a uno o más esquemas de movilización de CPH.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PLERIXAFOR

Las quimiocinas son proteínas que regulan el tráfico de linfocitos, son mediadores de la función inmune y hematopoyética, y forman parte del proceso inflamatorio (Baggiolini 1998, Broxmeyer 2008, Viola and Luster 2008). El receptor de quimiocina CXCR4 está presente en muchos tipos de células y juega un rol crucial en el tráfico de los leucocitos (Murdoch 2000, Nagasawa, Tachibana, and Kishimoto 1998). Las CPH son retenidas dentro de la médula ósea gracias a una interacción dinámica mediada el CXCR4. La interrupción de esta interacción permite que las CPHs fluyan fuera de la médula ósea. Plerixafor es una pequeña molécula orgánica que inhibe selectivamente el CXCR4; facilitando este flujo de CPHs hacia la circulación periférica (Fricker 2013). Plerixafor está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso, en combinación con FEC-G, en la movilización de CPH hacia la circulación periférica para la realización de trasplante autólogo en pacientes con LNH o mieloma múltiple (U.S. Food and Drug Administration 2008, European Medicines Agency 2017). Los eventos adversos más frecuentes (en más del 10% de pacientes que usan plerixafor) son leves; por ejemplo: diarrea, náusea, fatiga, cefalea, artralgia, mareos y vómito. Los eventos adversos más severos, como las reacciones alérgicas, se presentan en menos del 1% de los pacientes que reciben plerixafor (U.S. Food and Drug Administration 2008, European Medicines Agency 2017).

Tabla 1. Registros sanitarios de los fármacos utilizados en la movilización de CPH.

DCI	Especificación técnica	Laboratorio	Presentación	Costo
Filgrastim	R.S.: BE00330	Farmaindustria	Filgrastim 300 µg por cada ampolla de 1 mL.	S/ 12.00
Ciclofosfamida	R.S.: EE05151	Perulab S.A.	Ciclofosfamida 1g por cada vial de 1mL. Polvo para solución inyectable.	S/ 25.00
Plerixafor	R.S.: EE00445	Gadopharma	Plerixafor 20 mg por	\$ 5.378,65

(Revixil ®)		SAC	cada ampolla de 1 mL.	USD*
-------------	--	-----	-----------------------	------

* Información obtenida de www.kairosweb.com

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Inicialmente, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de plerixafor + FEC-G, en comparación con FEC-G solo, en la re-movilización de CPH en pacientes adultos con diagnóstico de LNH candidatos a trasplante autólogo con falla de uno o más esquemas de movilización de progenitores hematopoyéticos; de acuerdo con la pregunta PICO validada con la especialista. Luego de revisar la información sobre los esquemas de re-movilización en pacientes con LNH y mieloma múltiple se identificaron otros esquemas de re-movilización; los cuales incluyen FEC-G + quimioterapia (incluyendo cambios en la dosis utilizada en la primera movilización). Dado que EsSalud dispone de quimioterápicos para el manejo de LNH (por ejemplo, ciclofosfamida), se ampliaron los criterios de elegibilidad para incluir evidencia que compara plerixafor + FEC-G versus FEC-G + quimioterapia. Adicionalmente, se agregó la sobrevida global como desenlace de interés para los pacientes.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del plerixafor de acuerdo con entidades reguladoras como:

- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *European Medicines Agency (EMA)*
- *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)*
- *Organización Mundial de Salud (OMS)*

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) descritas a continuación:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Institute of Clinical and Economic Review (ICER)*

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en neoplasias hematológicas:

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

- *American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)*
- *British Society for Haematology (BSH)*

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos: *Medline* (vía PubMed), *the Cochrane Library*, LILACS y SciELO. La búsqueda se enfocó, sobretudo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple; así como términos controlados, relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, y el fármaco comparador. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: *Non-Hodgkin lymphoma, autologous transplant.*

Intervención: plerixafor, mozobil, revixil.

Comparador: *granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim.*

Inicialmente, se dio preferencia a GPC, ETS, RS (con o sin meta-análisis) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA); en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos, producto de esta búsqueda, fueron luego elegidos manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

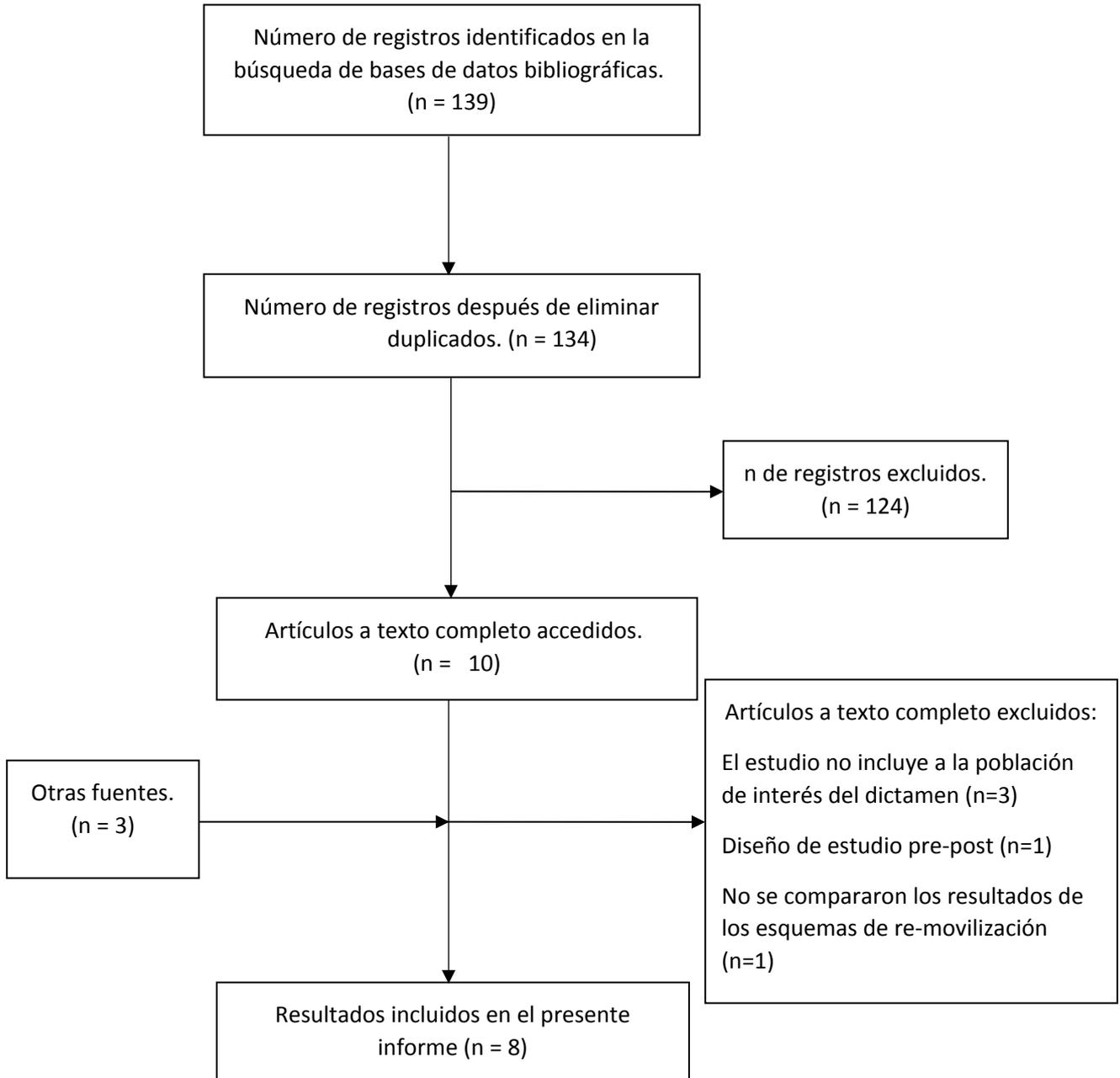
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para esta revisión fueron elegibles las GPC (o similares) sobre re-movilización de CPH en pacientes con adultos con diagnóstico de LNH, candidatos a TA-CPH, y falla de uno o más esquemas de movilización previos. Además, se incluyeron ETS, RS con o sin MA que evaluaron la eficacia y seguridad del esquema conjunto plerixafor + FEC-G, en comparación con FEC-G solo o FEC-G + quimioterapia para la obtención de CPH en pacientes adultos con diagnóstico de LNH candidatos a TA-CPH con falla de uno o más esquemas de movilización de progenitores hematopoyéticos.

Se excluyeron los estudios realizados en modelos no humanos, o en muestras *in vitro*.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de plerixafor, en conjunto con FEC-G, para la obtención de CPH en pacientes adultos con diagnóstico de LNH candidatos a TA-CPH con falla de uno o más esquemas de movilización de CPH. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, meta-análisis, y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) – “*Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations*” 2014 (Giralt et al. 2014).
- British Society for Haematology (BSH) – “*Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology*” 2015 (Howell C et al. 2015).
- Duarte et al., 2016 - “*Mobilization of hematopoietic progenitor cells for autologous transportation: consensus recommendations*” 2016 (Duarte et al. 2016).
- Stem Cell Transplant Steering Committee - “*Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario*” 2016 (Kouroukis et al. 2016).
- Douglas et al., 2017 - “*UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy*” 2017 (Douglas et al. 2017).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - “*CADTH Rapid Response Reports. Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization:*

A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines” 2016 (CADTH 2016).

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

No se encontraron revisiones sistemáticas que pudiesen incluirse en la revisión.

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia.

- Hartmann et al., 2015 – *“Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma” 2015 (Hartmann et al. 2015).* Esta RS tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de adicionar plerixafor al FEC-G para la movilización de CPH en personas con linfoma maligno y mieloma múltiple. Fue excluida porque, de los 4 ensayos incluidos, solo dos involucraban población con LNH, pero uno de ellos fue terminado sin publicación de resultados y el otro excluyó a los pacientes con alguna movilización previa fallida; por lo tanto, la población de interés del dictamen no formó parte de la RS.
- Sheppard et al., 2012 – *“Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies” (Sheppard et al. 2012).* Esta RS tuvo como objetivo resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los esquemas de movilización de CPH. Fue excluida porque, de los 28 estudios incluidos, solo dos evaluaban plerixafor, pero ambos excluían a los pacientes con alguna movilización previa fallida; la cual es la población de interés del presente dictamen.
- Choi, Yong and Yoo 2010 – *“Plerixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma” (Choi, Yong, and Yoo 2010).* Esta RS tuvo como objetivo describir el mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinamia, y eficacia terapéutica del plerixafor para la movilización de CPH para trasplante autólogo en pacientes con LNH o mieloma múltiple. Fue excluida porque los estudios que comparaban el plerixafor con otros esquemas excluían a los pacientes con alguna movilización previa fallida.

Estudios observacionales:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Pusic et al., 2008- "*Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation*" 2008 (Pusic et al. 2008).
- Perkins et al., 2012- "*Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes*" 2012 (Perkins JB et al. 2012).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia.

- Ruano Camps et al., 2013 – "*Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante*" 2013 (Ruano Camps et al. 2013). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad del tratamiento con plerixafor en pacientes sometidos a movilización para posterior autotrasplante de CPH. Fue excluido porque es un estudio de comparación pre-post y este diseño no permite concluir si el esquema de movilización con plerixafor + FEC-G es más eficaz que otros esquemas de movilización.
- Perseghin et al., 2009 – "*Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions*" 2009 (Perseghin et al. 2009). Este estudio tuvo como objetivo investigar los resultados de los pacientes cuya primera movilización falló y luego se les realizó un segundo intento de movilización o se utilizó otra alternativa. Fue excluido porque no comparó los resultados según el esquema de re-movilización utilizado; por lo tanto, no permite determinar si el esquema de re-movilización con plerixafor +FEC-G es más eficaz que otros esquemas de re-movilización.

D. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

Giralt, S, et al. (2014). "***Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations***" (Giralt et al. 2014)

Esta GPC fue elaborada por la *American Society for Blood and Marrow Transplantation* y fue financiada por Celgene, Millennium, Sanofi, Onyx, Genentech, Novartis, Genzyme, Therakos, Seattle Genetics, Spectrum Pharmaceuticals y Otsuka.

Esta GPC presenta recomendaciones sobre las distintas estrategias de movilización empleadas para realizar el trasplante autólogo de CPH. No se presenta la metodología usada para la búsqueda, revisión, selección o análisis de la evidencia. Tampoco presenta la metodología usada para la elaboración de las recomendaciones o la calificación de estas.

Esta GPC recomienda que plerixafor 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 FEC-G + quimioterapia + plerixafor. Esta recomendación se apoya principalmente en los resultados de un estudio retrospectivo (Pusic et al. 2008); el cual será descrito en la sección correspondiente. Las otras dos referencias usadas para sustentar esta recomendación (Calandra et al. 2008, Duarte et al. 2011) corresponden a estudios CU (del inglés: *compassionate use*) en pacientes de Estados Unidos y la Unión Europea. Los estudios CU agrupan un conjunto de estudios en los cuales se utilizaron esquemas de re-movilización que incluyeron plerixafor en pacientes que tuvieron falla en el primer intento de movilización. Todos los pacientes recibían plerixafor y no se compararon esquemas de re-movilización. Esta GPC no hace mención de la incidencia de eventos adversos en quienes reciben esquemas de re-movilización que incluyan plerixafor.

Esta revisión presenta una gran limitación; la cual es la falta de información sobre la metodología usada en su realización. Sin esta información, no es posible saber si se utilizaron mecanismos para la prevención de sesgos o si estos fueron eficientes. Al considerar la fuente de financiamiento y el conflicto de interés de algunos autores (consultores para el laboratorio productor de plerixafor (Mozobil ®)), la ausencia de información metodológica adquiere mayor relevancia. Por otro lado, su recomendación se apoya, sobre todo, en un solo estudio analítico (Pusic et al. 2008); cuyos resultados presentan limitaciones para su aplicación a la población de interés de la presente pregunta PICO (ver sección de estudios observacionales). Los otros dos estudios muestran la eficacia del esquema de re-movilización FEC-G + plerixafor, pero no lo comparan con otros esquemas de re-movilización.

Howell C, et al. (2015). ***Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology*** (Howell C et al. 2015)

Esta GPC tuvo como objetivo proporcionar a los profesionales de la salud una guía clara sobre el uso de la aféresis. Para la elaboración de esta GPC se seleccionó a un grupo de expertos en medicina y enfermería. Se realizó una búsqueda sistemática de

la literatura científica en las bases de datos MEDLINE, OVID PLUS y EMBASE; entre septiembre y diciembre de 2012. Se incluyó solo literatura en inglés. Luego se incluyeron documentos relevantes publicados después de diciembre de 2013. Las GPC fueron revisadas por equipos de hematólogos británicos, la BCSH, y un comité de la *British Society for Haematology*.

Entre las recomendaciones de esta GPC, se encuentra que plerixafor puede ser utilizado preventivamente, tanto al momento de la recuperación hematopoyética después de un esquema de movilización con quimioterapia o luego de cuatro días del FEC-G sin quimioterapia o como esquema de segunda línea junto con FEC-G para pacientes que tuvieron una pobre movilización anteriormente. El nivel de recomendación fue 1B. Esta recomendación está basada en una sola revisión (Jantunen and Lemoli 2012). Esta revisión incluyó los tres estudios mencionados en la GPC anterior (Giralt et al. 2014) y otros estudios cuya población era de pacientes “pobres movilizados” en quienes se aplicó plerixafor como esquema de rescate y no como parte de un esquema de re-movilización. Esta GPC tampoco hace mención de la incidencia de eventos adversos en quienes reciben esquemas de re-movilización que incluyan plerixafor.

Esta GPC muestra la metodología usada para la búsqueda de evidencia y elaboración de las recomendaciones. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la población de interés de la pregunta PICO (pacientes que hayan fallado una recolección previa) es limitada. El análisis de estos estudios ya fue presentado en la sección correspondiente.

Duarte, FB, et al. (2016). ***"Mobilization of hematopoietic progenitor cells for autologous transportation: consensus recommendations"*** (Duarte et al. 2016)

Esta GPC fue desarrollada por un grupo de expertos brasileños y tuvo como objetivo desarrollar recomendaciones para estrategias de movilización adaptadas a la realidad del sistema de salud de Brasil y que ayude a minimizar el riesgo de falla, reducir la toxicidad y mejorar el uso de los recursos financieros. No se presenta la metodología usada para la búsqueda, revisión, selección o análisis de la evidencia. Tampoco presenta la metodología usada para la elaboración de las recomendaciones o la calificación de estas.

Según esta GPC, en casos de falla de la movilización, se recomienda al menos 3 semanas de recuperación antes de un nuevo intento, particularmente si se utilizó quimio-movilización. En casos de falla con FEC-G sola, se recomienda llevar a cabo la nueva movilización dividiendo la dosis de FEC-G o usando quimio-movilización. En casos de falla con quimio-movilización, se recomienda realizar la nueva movilización

con FEC-G + plerixafor o con FEC-G solo. En caso de falla con FEC-G + plerixafor se recomienda una nueva movilización usando el mismo esquema o realizar una recolección de médula ósea. Esta GPC tampoco hace mención de la incidencia de eventos adversos en quienes reciben esquemas de re-movilización que incluyan plerixafor.

La recomendación de esta GPC responde parcialmente la pregunta PICO. Según esta GPC, el esquema de re-movilización que incluye FEC-G y plerixafor puede usarse si el esquema fallido incluyó la quimioterapia. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que esta GPC no presenta la metodología utilizada. Por lo tanto, no se puede valorar la inclusión de sesgo. Por otro lado, esta recomendación está sustentada en tres revisiones narrativas (Goker, Etgul, and Buyukasik 2015, Tanhehco et al. 2013, Herbert et al. 2011). La primera incluye los resultados descriptivos del uso de plerixafor. La segunda, muestra resultados de dos estudios descriptivos. La tercera, muestra resultados de un solo estudio descriptivo. El bajo nivel de evidencia de las referencias utilizadas en esta revisión nos obliga a tomar con cuidado sus recomendaciones.

Kouroukis, CT, et al. (2016). **"Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario"** (Kouroukis et al. 2016)

Esta GPC fue desarrollada por un equipo de trabajo del *Stem Cell Transplant Steering Committee* y tuvo como objetivo: evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia del plerixafor sobre la movilización y recolección de CPH antes del trasplante autólogo, así como brindar recomendaciones para la práctica clínica y la toma de decisiones respecto a esta intervención.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE de la evidencia publicada entre los meses de enero de 1996 y marzo de 2015. La mejor evidencia disponible fue utilizada para desarrollar las recomendaciones. La aprobación final estuvo a cargo del *Stem Cell Transplant Steering Committee* y el *Report Approval Panel* del programa de cuidados basados en la evidencia.

Esta GPC recomienda que los pacientes que tuvieron una movilización previa fallida deben recibir re-movilización con FEC-G y plerixafor con o sin quimioterapia. Esta recomendación está basada en los resultados descriptivos de múltiples estudios CU, de estudios en pacientes con neoplasias distintas a LNH, o en pacientes sin movilización previa fallida. Esta GPC tampoco hace mención de la incidencia de eventos adversos en quienes reciben esquemas de re-movilización que incluyan plerixafor.

La recomendación de esta GPC responde parcialmente la pregunta PICO. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los estudios utilizados para brindar esta recomendación se realizaron en población que incluían a pacientes con otras enfermedades. Además, la mayoría de estos eran estudios que no comparaban los resultados del plerixafor con los resultados de otros esquemas. Por lo tanto, a pesar de la eficacia en la re-movilización no se puede afirmar que esta sea superior a los resultados de otros esquemas de movilización. El bajo nivel de evidencia de las referencias utilizadas en esta GPC nos obliga a tomar con cuidado sus recomendaciones.

Douglas, KW, et al. (2017). ***"UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy" (Douglas et al. 2017)***

Esta GPC tuvo como objetivo revisar la literatura existente sobre el uso de plerixafor en re-movilizaciones posteriores a una movilización fallida, sobre su uso preventivo, y elaborar una declaración consensuada al respecto. La GPC estuvo a cargo de un grupo de trabajo conformado por clínicos representantes del Reino Unido e Irlanda. Se identificaron artículos de estudios primarios y artículos de revisión sobre el uso de plerixafor en la movilización de CPH para trasplante autólogo en bases de datos de relevancia médica, como PubMed. La declaración consensuada fue desarrollada por un grupo de trabajo durante 3 reuniones realizadas entre 2012 y 2013. Esta declaración estuvo basada en la revisión de la evidencia, la opinión de expertos y datos de auditoría sobre el uso de plerixafor por parte de los miembros del grupo. En casos de diferencias en los protocolos o prácticas clínicas, el grupo tuvo que llegar a un acuerdo consensuado.

Esta GPC recomienda que plerixafor está indicado para pacientes con linfoma o mieloma que movilizan pobremente CPH hematopoyéticas usando esquemas convencionales, así como en re-movilizaciones junto con FEC-G para pacientes en quienes la primera movilización haya resultado fallida o preventivamente en el curso de una movilización fallida (grado de recomendación 1 B). Esta recomendación se basó en los resultados de dos estudios CU (Calandra et al. 2008, Duarte et al. 2011) y un estudio retrospectivo (Pusic et al. 2008); el cual será descrito en la sección correspondiente a los estudios observacionales. La frecuencia de eventos adversos solo fue reportada en dos estudios. En uno de ellos no se presentó ningún evento adverso y en el otro, solo se presentó uno.

La recomendación de esta GPC responde parcialmente la pregunta PICO. Sin embargo, la descripción de la metodología es incompleta. Por ejemplo, no se muestran todas las bases de datos utilizadas o los criterios de búsqueda. La falta de información

metodológica impide juzgar si se introdujo al algún sesgo. Por otro lado, llama la atención que a pesar de ser la GPC más reciente sus recomendaciones estén basadas en los mismos estudios descriptivos que las GPC de años anteriores. Como ya se mencionó anteriormente, estos estudios no realizan comparación entre los esquemas de re-movilización. Por lo tanto, no se puede afirmar que el esquema con plerixafor sea superior a los otros esquemas de re-movilización. El bajo nivel de evidencia de las referencias utilizadas en esta GPC nos obliga a tomar con cuidado sus recomendaciones.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:

CADTH (2016). ***“CADTH Rapid Response Reports. Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines” (CADTH 2016)***

Este reporte tuvo como objetivo, identificar y revisar la clínica y costo-efectividad del plerixafor en pacientes con movilización fallida de CPH. Las referencias utilizadas en el reporte del 2015 (CADTH 2015) fueron revisadas nuevamente para este reporte. Adicionalmente, se realizó una búsqueda limitada en PubMed, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Agencias internacionales de tecnología sanitaria. La búsqueda estuvo limitada a documentos en inglés, publicados entre el 01 de enero de 2015 y el 11 de octubre de 2016. Un primer revisor realizó el tamizaje del reporte original (CADTH 2015). Un segundo revisor realizó el tamizaje de la búsqueda actualizada y condujo la selección de los textos completos. Se excluyeron estudios no comparativos o que hayan sido publicados antes del reporte de 2012 (CADTH 2012).

Esta ETS reporta 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 (Varmavuo, Mantymaa, Nousiainen, et al. 2012, Varmavuo, Mantymaa, et al. 2012a, b, Perkins JB et al. 2012, Herbert et al. 2014, Cheng et al. 2015, Valtola et al. 2015, Yuan et al. 2017). Solo dos de los estudios incluidos en esta ETS reportaron eventos adversos; sin embargo, estos fueron selectivos o solo para el grupo de intervención (Valtola et al. 2015, Herbert et al. 2014). Por otro lado, 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 (Tichopad et al. 2013, Abdel-Rahman et al. 2014, Hundemer et al. 2014).

Esta ETS responde parcialmente la pregunta PICO porque los pacientes de los estudios incluidos en la revisión tenían diferentes diagnósticos: LNH, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple u otros. De los ocho estudios incluidos en la ETS, cinco se realizaron en pacientes con LNH (Varmavuo, Mantymaa, Nousiainen, et al. 2012, Varmavuo, Mantymaa, et al. 2012a, b, Herbert et al. 2014, Valtola et al. 2015). De estos, solo uno se realizó en pacientes que tuvieron al menos un intento de movilización fallido (Perkins JB et al. 2012). En los estudios restantes, esta condición de la población fue minoritaria o estuvo ausente (Valtola et al. 2015, Herbert et al. 2014), o plerixafor fue añadido al esquema de re-movilización antes que se produzca la falla (Varmavuo, Mantymaa, et al. 2012b, Varmavuo, Mantymaa, Nousiainen, et al. 2012). Por lo tanto, las conclusiones deben tomarse con cuidado al momento de generalizarlos a la población de interés del presente dictamen. A pesar de estas limitaciones, los resultados son consistentes. Al incluir solo estudios comparativos, podríamos detectar si los esquemas de re-movilización que incluyen plerixafor son realmente superiores a otros esquemas si así fuese.

iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

Pusic, I, et al. (2008). ***"Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation"*** (Pusic et al. 2008)

El objetivo del estudio fue examinar las prácticas de movilización de CPH para trasplante autólogo y evaluar los factores de riesgo que influyen en la cinética y las fallas de movilización.

Se analizaron, retrospectivamente, las historias clínicas de los 1834 pacientes a quienes se les realizó movilización de CPH para un posterior trasplante autólogo entre noviembre de 1995 y octubre de 2006 en la Universidad de Washington. Se consideró que la movilización fue exitosa si se lograron recolectar al menos 2×10^6 células CD34+/Kg. De las 2132 movilizaciones registradas, 1834 correspondían a una primera movilización, 269 pacientes requirieron una segunda movilización y 29 requirieron una tercera movilización. Los esquemas de re-movilización incluyeron FEC-G + quimioterapia (34 pacientes), FEC-G y/o FEC granulocito-macrófago (217 pacientes), y FEC-G + plerixafor (18 pacientes). No se evaluaron eventos adversos.

De las 1834 pacientes que requirieron una primera movilización, 1040 (502 con LNH, 137 con linfoma de Hodgkin y 401 con mieloma múltiple) cumplían con los

diagnósticos de interés para el estudio. Los 794 casos restantes correspondían a otras neoplasias, como: leucemia o tumores sólidos. La tasa de falla a la primera movilización fue 18.7% (26.5% para LNH, 26.3% para linfoma de Hodgkin y 6.2% para mieloma múltiple). De los 350 pacientes que tuvieron una primera movilización fallida, solo 269 recibieron una re-movilización. De estos, solo 23% lograron una movilización exitosa. La tasa de falla de los esquemas FEC (granulocito o granulocito-macrófago), FEC-G + quimioterapia, y FEC-G + plerixafor fueron: 81.6%, 73.5% y 27.8% respectivamente (valor $p < 0.001$). Al sumarse las células obtenidas en la primera movilización y en la re-movilización, las tasas de falla para los esquemas FEC (granulocito o granulocito-macrófago), FEC-G + quimioterapia, y FEC-G + plerixafor fueron: 28.1%, 47.1% y 16.7% respectivamente (valor $p = 0.03$).

Los resultados del estudio responden parcialmente la pregunta PICO. Según estos resultados, hay diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de falla de los 3 grupos de esquemas de re-movilización evaluados. Sin embargo, se deben considerar algunos aspectos importantes. Primero, la población de interés para el presente dictamen (pacientes con LNH) no estaría adecuadamente representada. Ciento treinta y tres pacientes con LNH fallaron a la primera movilización; pero no se especifica si a todos ellos se les realizó la re-movilización. Si este fuese el caso, los pacientes con LNH solo representan a la mitad de los pacientes estudiados. Segundo, al ser un estudio retrospectivo, no se puede saber si hubo un criterio (por ejemplo: tipo de neoplasia diagnosticada) para elegir alguno de los esquemas de re-movilización. Si tales criterios existieron, estos podrían explicar las diferentes tasas de falla encontradas durante la re-movilización; a favor del esquema FEC-G + plerixafor. Como el estudio no describe a la población que requirió re-movilización esto también quedaría como una limitación.

Perkins JB, et al. (2012). ***"Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes"*** (Perkins JB et al. 2012)

El objetivo del estudio fue comparar los resultados clínicos y económicos de diferentes esquemas de re-movilización dentro del *Moffit Cancer Center* en Florida.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes cuyo primer intento de movilización haya resultado fallido (menos de 2×10^6 células CD34+/Kg) y fuese realizado entre noviembre de 2000 y julio de 2009. Los esquemas de re-movilización se clasificaron en FEC-G (filgrastim) + plerixafor (38 pacientes), FEC-G (filgrastim) + quimioterapia (15 pacientes), o FEC-G (filgrastim) con o sin sargramostim (43 pacientes). La meta de recolección fue establecida en 2×10^6 células CD34+/Kg. No se evaluaron eventos adversos.

Los pacientes incluidos en los tres esquemas de tratamiento eran estadísticamente similares en términos de edad (valor $p=0.14$), diagnóstico (valor $p=0.08$), antecedente de radioterapia (valor $p=0.32$) y número de células Cd34+ recolectadas en la primera movilización (valor $p=0.21$). La única diferencia estuvo en el esquema utilizado en la primera movilización: FEC-G + quimioterapia vs FEC-G c/s sargramostim (valor $p=0.01$). La primera aféresis, después de aplicar el esquema de re-movilización, alcanzó la meta de 2×10^6 células CD34+/Kg en el 37% de los pacientes que recibieron el esquema FEC-G + plerixafor, 0% en los que recibieron FEC-G + quimioterapia, y 2% en los que recibieron FEC-G c/s sargramostim (valor $p < 0.0001$). Esta diferencia estadística se mantuvo al sumarle la cantidad de células obtenidas con el esquema de movilización inicial: 53% para FEC-G + plerixafor, 20% para FEC-G + quimioterapia, y 28% para FEC-G c/s sargramostim (valor $p=0.02$). Al considerar todos los días de aféresis, después del esquema de re-movilización, los resultados fueron similares en los tres grupos: 58% para FEC-G + plerixafor, 27% para FEC-G + quimioterapia, y 40% para FEC-G c/s sargramostim (valor $p=0.08$). Esta similitud se mantuvo al agregar las células obtenidas con el esquema de movilización inicial: 84% para FEC-G + plerixafor, 60% para FEC-G + quimioterapia, y 79% para FEC-G c/s sargramostim (valor $p=0.17$).

Los resultados del estudio responden parcialmente la pregunta PICO. Según estos resultados, las diferencias entre los esquemas de re-movilización variarían según el número de aféresis realizadas. Sin embargo, debemos tomar en consideración que la población de interés del dictamen (pacientes con LNH) solo representa el 47.9% de la población del presente estudio. Adicionalmente, los pacientes con LNH tampoco estuvieron representados equitativamente en los tres esquemas de re-movilización: 63% entre los que recibieron FEC-G + plerixafor, 13% entre los que recibieron FEC-G + quimioterapia, y 47% entre los que recibieron FEC-G c/s sargramostim. La baja representación de la población de interés de la pregunta PICO y su distribución desigual entre los esquemas de re-movilización nos obliga a tomar los resultados con precaución.

V. DISCUSIÓN

Los LNH son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoproliferativas (Swerdlow et al. 2016). Los LNH son relativamente frecuentes: más de 500 casos nuevos anualmente; solo en el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásica de Perú (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016a). En los casos de LNH refractario o recidivante, el tratamiento estándar es el TA-CPH; junto con quimioterapia a altas dosis (Philip et al. 1995, Bhatt and Vose 2014, Isidori, Christofides, and Visani 2016, Schmitz et al. 2002). El TA-CPH requiere las CPH sean movilizadas de la médula ósea hacia la circulación periférica; para poder ser recolectadas. De los tres esquemas de movilización conocidos: (i) FEC-G solo, (ii) FEC-G + quimioterapia, y (iii) FEC-G + plerixafor, los dos primeros se encuentran disponibles dentro de EsSalud, no obstante se ha reportado que estos puede llegar a presentar fallas de movilización entre el 5% y 40% de los casos (DiPersio et al. 2009, Pusic et al. 2008).

El presente dictamen preliminar muestra la evidencia encontrada a la fecha con respecto a la seguridad y eficacia del plerixafor usado junto con FEC-G (filgrastim) como esquema de movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.

Luego de realizada la búsqueda sistemática, se incluyó la siguiente evidencia: cinco GPC sobre el uso de plerixafor en esquemas de re-movilización para pacientes con LNH (Douglas et al. 2017, Duarte et al. 2016, Giralt et al. 2014, Howell C et al. 2015, Kouroukis et al. 2016), una ETS que evaluaba el uso del plerixafor en pacientes con falla de una movilización previa (CADTH 2016) y dos estudios retrospectivos que comparaban la eficacia del esquema de movilización FEC-G + plerixafor con otros esquemas de movilización en pacientes con LNH, linfoma de Hodgkin y/o mieloma múltiple (Perkins JB et al. 2012, Pusic et al. 2008). Se incluyeron dichos estudios observacionales ya que a la fecha no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados que permitan responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Las recomendaciones de las GPC se basan en estudios de bajo nivel de evidencia. Se identificaron cinco GPC elaboradas por equipos de Reino Unido (Howell C et al. 2015, Douglas et al. 2017), Brasil (Duarte et al. 2016), Estados Unidos (Giralt et al. 2014) y Canadá (Kouroukis et al. 2016). Todas estas GPC recomiendan el uso de plerixafor junto con FEC-G en caso de falla durante la primera movilización de CPH. Algunas GPC hacen esta recomendación bajo ciertas condiciones, como: que el primer esquema de movilización no haya incluido plerixafor (Giralt et al. 2014) o que el esquema fallido haya incluido quimioterapia (Duarte et al. 2016). Otras GPC brindan sus recomendaciones sin considerar las condiciones del paciente o del esquema de

movilización fallido (Howell C et al. 2015, Kouroukis et al. 2016, Douglas et al. 2017). La GPC elaborada por el SCTSC mostró 12 referencias para sustentar su recomendación (Kouroukis et al. 2016); sin embargo, la mayoría de estas correspondían a estudios sin grupo de comparación. Las cuatro GPC restantes solo citaron un máximo de 3 referencias para sustentar sus recomendaciones. Las GPC elaboradas por la ASBMT y Douglas et al. (Douglas et al. 2017) incluyeron entre sus referencias uno de los estudios retrospectivos incluidos en este dictamen (Pusic et al. 2008); el resto eran estudios sin grupo de comparación. Las GPC elaboradas por el SCTSC y Duarte et al. (Duarte et al. 2016) se basaron en revisiones narrativas sobre plerixafor pero estas revisiones también se basaron, mayormente, en estudios sin grupo de comparación. En consecuencia, las recomendaciones están basadas únicamente en los porcentajes de éxito (recolección de 2×10^6 células CD34+ o más) del esquema de plerixafor + FEC-G. Sin embargo, al no utilizar estudios que lo comparen con otros esquemas, no se puede concluir que el esquema con plerixafor proporcione mejores resultados que otros esquemas.

Las conclusiones de la ETS se contradicen con las recomendaciones de las GPC. Esta ETS concluye, según la evidencia disponible, que los esquemas de re-movilización con plerixafor no son superiores a otros esquemas de re-movilización sin plerixafor, en términos de: tasa de éxito de movilización de células CD34+, número de días de aféresis, sobrevida global o sobrevida libre de progresión. La evaluación realizada por la CADTH no incluyó estudios sin grupo de comparación. Esto permitió ofrecer mejores conclusiones sobre las posibles diferencias entre los esquemas de re-movilización. Aunque la población de interés de esta ETS es más amplia (pacientes que requieran re-movilización; independiente de la enfermedad de fondo) no encontró estudios aleatorizados, el nivel de la evidencia utilizada en dicha ETS es mayor a la utilizada en las GPC. Adicionalmente, solo dos estudios reportaron eventos adversos; lo cual también dificulta extraer conclusiones sobre la seguridad de plerixafor. Por otro lado, los estudios de costos también mostraron que los esquemas de re-movilización con plerixafor conllevan a un mayor gasto, pese al ahorro de otros recursos. No obstante, es de notar que estos análisis de costos se realizaron en países desarrollados, cuyos sistemas de salud y aseguramiento son distintos al nuestro por lo tanto no podemos extrapolarlos al contexto de EsSalud.

Los estudios primarios disponibles sobre la eficacia de plerixafor para la re-movilización de CPH, en comparación con otros esquemas de re-movilización, son escasos y la validez de los resultados es cuestionable. Solo se identificaron dos estudios retrospectivos que compararon el esquema FEC-G + plerixafor con otros esquemas (FEC-G solo, FEC-G + quimioterapia, FEC-G + sargramostim, FEC-granulocito-macrófago). Sin embargo, ambos estudios presentan limitaciones. Primero, en ambos estudios, la población estuvo conformada por pacientes con LNH y pacientes con otros diagnósticos, como: linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple y otros. Debido a que poco menos de la mitad de pacientes, de ambos estudios, tenía LNH, la

generalización de los resultados a solo la población con LNH es limitada; sobre todo al considerar que las tasas de éxito/falla varían según el diagnóstico del paciente (Gertz and Dingli 2014). Segundo, como la enfermedad diagnosticada puede influir en los resultados, la frecuencia de cada diagnóstico debería ser similar entre los esquemas de re-movilización. Sin embargo, el estudio de Pusic 2008 no lo reporta, y el estudio de Perkins 2012 reporta una marcada diferencia. Tercero, al ser estudios retrospectivos no aleatorizados, pudieron existir variables de confusión no controladas durante el análisis; por ejemplo: criterios que influyeran en la decisión del tipo de esquema de re-movilización a utilizarse. La existencia de estos criterios explicaría las diferencias en la proporción de pacientes con LNH dentro de cada esquema de re-movilización. Sin embargo, también estarían introduciendo sesgo de selección lo cual, sumado a las dos primeras limitaciones, disminuye la validez de los resultados.

La evidencia primaria disponible tiene resultados inconsistentes. Además de los posibles sesgos introducidos en la formación de los grupos de comparación, los resultados no son totalmente consistentes. Ambos estudios muestran que el esquema FEC-G + plerixafor logra mayores tasas de éxito (recolección de células CD34+ $\geq 2 \times 10^6$) durante las aféresis de la re-movilización. Sin embargo, al sumar las células CD34+ obtenidas en la primera movilización, con las obtenidas en la re-movilización; solo el estudio de Pusic 2008 mostró diferencia estadísticamente significativa. Al tener dos estudios con resultados contradictorios, y al añadirse las limitaciones de la selección de muestra, la falta de control de posibles variables de confusión, y la distribución en los esquemas de comparación, no podemos afirmar que el uso de plerixafor + FEC-G es más eficaz que otros esquemas de re-movilización en la población de interés de la pregunta PICO.

En resumen, a la fecha, no se cuenta con evidencia sólida que permita conocer la eficacia y seguridad comparativa de plerixafor + FEC-G, frente a otros esquemas de re-movilización de CPH, en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos. El cuerpo de evidencia disponible al momento sugiere que el esquema con plerixafor + FEC-G no es superior en eficacia o seguridad a otros esquemas de re-movilización que se encuentran disponibles en EsSalud y que también son recomendados en las GPC. Además, aunque los eventos adversos más frecuentes son leves (U.S. Food and Drug Administration 2008, European Medicines Agency 2017), la falta de información sobre la incidencia de eventos adversos, dificulta la valoración de la seguridad de los esquemas de re-movilización que incluyen plerixafor. Finalmente, considerando el alto costo de plerixafor, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Es decir que, en el escenario de recursos limitados, como es el caso de EsSalud, el financiamiento de plerixafor sin obtener beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en pérdida de oportunidades para brindar otros servicios de atención médica. Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos suficientes para concluir que plerixafor + FEC-G sea más eficaz

y/o seguro que otros esquemas de re-movilización de CPH en pacientes adultos con LNH con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia de plerixafor usado junto con FEC-G (filgrastim) como esquema de re-movilización de CPH en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.
- Tras la búsqueda sistemática de literatura, no se encontró evidencia que compare directamente, plerixafor + FEC-G con FEC-G solo, como esquema de re-movilización de CPH en la población de interés del presente dictamen preliminar (pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos).
- Por otro lado, aunque se encontró evidencia indirecta que compara plerixafor + FEC-G con FEC-G solo, la toma de decisión a partir de esta evidencia presenta las siguientes limitaciones: (i) Los estudios realizados únicamente en pacientes con LNH son pocos, y en los casos de poblaciones más grandes, la proporción de pacientes con LNH es muy pequeña. Por lo tanto, los resultados obtenidos no pueden generalizarse con total confianza a la población de interés del presente dictamen, (ii) Los resultados de esta evidencia indirecta sugieren que los esquemas de re-movilización que incluyen plerixafor son tan eficaces como los esquemas de re-movilización que no incluyen plerixafor. Sin embargo, dado que esta evidencia proviene de poblaciones con patologías distintas a LNH (en términos de fisiopatología, severidad y pronóstico), la capacidad para generalizar estos resultados es limitada, (iii) Pocos estudios han reportado la frecuencia de eventos adversos; y la hacerlo, ha sido de manera selectiva o sin el objetivo de comparar esquemas de re-movilización. Todo ello impide realizar una conclusión sobre la seguridad de plerixafor.
- En consecuencia, con la evidencia disponible hasta la fecha, no se tienen argumentos suficientes para concluir que el esquema de re-movilización con FEC-G (filgrastim) y plerixafor es más eficaz y seguro que otros esquemas de re-movilización disponibles en EsSalud. Además, al considerar su alto costo, tampoco es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de plerixafor junto con FEC-G (filgrastim) como esquema de movilización de CPH en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.

VII. RECOMENDACIONES

De acuerdo con las alternativas de esquemas de re-movilización presentes en las GPC internacionales, se recomienda el uso de FEC-G solo o junto con quimioterapia (ejemplo: ciclofosfamida), actualmente disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como esquema de movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes adultos con LNH, candidatos a TA-CPH con falla de uno o más intentos de movilización previos.

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Rahman, F., H. W. Tuffaha, S. Sharma, H. A. Jazar, N. Hussein, A. Saad, O. Al Rawi, and A. Hussein. 2014. "GCSF with or without chemotherapy compared to Plerixafor with GCSF as salvage mobilization regimen in patients with multiple myeloma and lymphoma: collection effectiveness and cost effectiveness analysis." *J Oncol Pharm Pract* no. 20 (2):130-6. doi: 10.1177/1078155213484785.

Armitage, James O., Randy D. Gascoyne, Matthew A. Lunning, and Franco Cavalli. 2017. "Non-Hodgkin lymphoma." *The Lancet* no. 390 (10091):298-310. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32407-2.

Baggiolini, M. 1998. "Chemokines and leukocyte traffic." *Nature* no. 392 (6676):565-8. doi: 10.1038/33340.

Bhatt, V. R., and J. M. Vose. 2014. "Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma." *Hematol Oncol Clin North Am* no. 28 (6):1073-95. doi: 10.1016/j.hoc.2014.08.015.

Bowzyk Al-Naeeb, A., T. Ajithkumar, S. Behan, and D. J. Hodson. 2018. "Non-Hodgkin lymphoma." *BMJ* no. 362:k3204. doi: 10.1136/bmj.k3204.

Broxmeyer, H. E. 2008. "Chemokines in hematopoiesis." *Curr Opin Hematol* no. 15 (1):49-58. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f29012.

CADTH. 2012. "CADTH Common drug review." In *Indication: Hematopoietic Stem Cell Mobilizer in Non-Hodgkin Lymphoma and Multiple Myeloma*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

CADTH. 2015. "CADTH Rapid Response Reports." In *Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

CADTH. 2016. "CADTH Rapid Response Reports." In *Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Calandra, G., J. McCarty, J. McGuirk, G. Tricot, S. A. Crocker, K. Badel, B. Grove, A. Dye, and G. Bridger. 2008. "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 Transplant* no. 41 (4):331-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705908.

Cheng, J., M. Schmitt, P. Wuchter, E. C. Buss, M. Witzens-Harig, K. Neben, M. Hundemer, J. Hillengass, R. Alexi, H. Goldschmidt, B. A. Chen, A. D. Ho, and A. Schmitt. 2015. "Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma." *Transfusion* no. 55 (2):275-83. doi: 10.1111/trf.12813.

Choi, H. Y., C. S. Yong, and B. K. Yoo. 2010. "Plerixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma." *Ann Pharmacother* no. 44 (1):117-26. doi: 10.1345/aph.1M380.

DiPersio, J. F., I. N. Micallef, P. J. Stiff, B. J. Bolwell, R. T. Maziarz, E. Jacobsen, A. Nademanee, J. McCarty, G. Bridger, G. Calandra, and Investigators. 2009. "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* no. 27 (28):4767-73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.

Douglas, K. W., M. Gilleece, P. Hayden, H. Hunter, P. R. E. Johnson, C. Kallmeyer, R. K. Malladi, S. Paneesha, R. Pawson, M. Quinn, K. Raj, D. Richardson, S. Robinson, N. Russell, J. Snowden, A. Sureda, E. Tholouli, K. Thomson, M. Watts, and K. M. Wilson. 2017. "UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy." *J Clin Apher* no. 33 (1):46-59. doi: 10.1002/jca.21563.

Duarte, Fernando Barroso, Benedito de Pina Almeida Prado, Garles Miller Matias Vieira, and Luciano J. Costa. 2016. "Mobilization of hematopoietic progenitor cells for autologous transportation: consensus recommendations." *Revista da Associação Médica Brasileira* no. 62:10-15. doi: 10.1590/1806-9282.62.suppl1.10.

Duarte, R. F., B. E. Shaw, P. Marin, P. Kottaridis, M. Ortiz, C. Morante, J. Delgado, J. Gayoso, R. Goterriz, C. Martinez-Chamorro, J. J. Mateos-Mazon, C. Ramirez, J. de la Rubia, H. Achtereekte, P. J. Gandhi, K. W. Douglas, and N. H. Russell. 2011. "Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data." *Bone Marrow Transplant* no. 46 (1):52-8. doi: 10.1038/bmt.2010.54.

European Medicines Agency. 2017. Mozobil Plerixafor.

Fricker, S. P. 2013. "Physiology and pharmacology of plerixafor." *Transfus Med Hemother* no. 40 (4):237-45. doi: 10.1159/000354132.

Gertz, M. A., and D. Dingli. 2014. "How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma." *Blood* no. 124 (6):882-90. doi: 10.1182/blood-2014-03-544759.

Giralt, S., L. Costa, J. Schriber, J. Dipersio, R. Maziarz, J. McCarty, P. Shaughnessy, E. Snyder, W. Bensinger, E. Copelan, C. Hosing, R. Negrin, F. B. Petersen, D. Rondelli, R. Soiffer, H. Leather, A. Pazzalia, and S. Devine. 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.

Goker, H., S. Etgul, and Y. Buyukasik. 2015. "Optimizing mobilization strategies in difficult-to-mobilize patients: The role of plerixafor." *Transfus Apher Sci* no. 53 (1):23-9. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.011.

Hartmann, T., K. Hubel, I. Monsef, A. Engert, and N. Skoetz. 2015. "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* (10):Cd010615. doi: 10.1002/14651858.CD010615.pub2.

Herbert, K. E., L. Demosthenous, G. Wiesner, E. Link, D. A. Westerman, N. Came, D. S. Ritchie, S. Harrison, J. F. Seymour, and H. M. Prince. 2014. "Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial." *Bone Marrow Transplant* no. 49 (8):1056-62. doi: 10.1038/bmt.2014.112.

Herbert, K. E., J. P. Levesque, A. K. Mills, D. J. Gottlieb, J. Cooney, J. Szer, J. Rasko, and L. B. To. 2011. "How we mobilize haemopoietic stem cells." *Intern Med J* no. 41 (8):588-94. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02544.x.

Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, Rintala T, and Watkins S. 2015. "Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology." *Transfus Med Hemother* no. 25 (2):57-78.

Hundemer, M., M. Engelhardt, T. Bruckner, S. Kraeker, A. Schmitt, S. Sauer, K. Neben, M. Witzens-Harig, H. Goldschmidt, A. D. Ho, and P. Wuchter. 2014. "Rescue stem cell mobilization with plerixafor economizes leukapheresis in patients with multiple myeloma." *J Clin Apher* no. 29 (6):299-304. doi: 10.1002/jca.21323.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Cuadros Estadísticos 2000-2016 2016a* [cited March 29, 2019].

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

Isidori, A., A. Christofides, and G. Visani. 2016. "Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning." *Leuk Lymphoma* no. 57 (11):2499-509. doi: 10.1080/10428194.2016.1185785.

Jantunen, E., and R. M. Lemoli. 2012. "Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept." *Transfusion* no. 52 (4):906-14. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03349.x.

Kouroukis, C. T., N. P. Varela, C. Bredeson, J. Kuruvilla, and A. Xenocostas. 2016. "Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario." *Curr Oncol* no. 23 (4):e409-30. doi: 10.3747/co.23.3137.

Moog, R. 2008. "Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization." *Transfus Apher Sci* no. 38 (3):229-36. doi: 10.1016/j.transci.2008.04.002.

Murdoch. 2000. "CXCR4: chemokine receptor extraordinaire." *Immunol Rev* no. 177:175-84.

Nagasawa, T., K. Tachibana, and T. Kishimoto. 1998. "A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection." *Semin Immunol* no. 10 (3):179-85. doi: 10.1006/smim.1998.0128.

Perkins JB, Shapiro JF, Bookout RN, Yee GC, Anasetti C, Janssen WE, and Fernandez HF. 2012. "Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes." *Am J Hematol* no. 87 (7):673-7.

Perseghin, P., E. Terruzzi, M. Dassi, V. Baldini, M. Parma, P. Coluccia, P. Accorsi, G. Confalonieri, L. Tavecchia, L. Verga, F. Ravagnani, A. Iacone, E. M. Pogliani, and P. Pioltelli. 2009. "Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions." *Transfus Apher Sci* no. 41 (1):33-7. doi: 10.1016/j.transci.2009.05.011.

Philip, T., C. Guglielmi, A. Hagenbeek, R. Somers, H. Van der Lelie, D. Bron, P. Sonneveld, C. Gisselbrecht, J. Y. Cahn, J. L. Harousseau, and et al. 1995. "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* no. 333 (23):1540-5. doi: 10.1056/NEJM199512073332305.

Pusic, I., S. Y. Jiang, S. Landua, G. L. Uy, M. P. Rettig, A. F. Cashen, P. Westervelt, R. Vij, C. N. Abboud, K. E. Stockerl-Goldstein, D. S. Sempek, A. L. Smith, and J. F. DiPersio. 2008. "Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* no. 14 (9):1045-1056. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004.

Ruano Camps, R., M. Ortiz Pareja, I. Vidales Mancha, I. M. Muñoz Castillo, and A. I. Heiniger Mazo. 2013. "Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante." *Farmacia Hospitalaria* no. 37 (4):317-321. doi: 10.7399/FH.2013.37.4.656.

Schmitz, Norbert, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M. Carella, Matthias Haenel, Friederike Boissevain, Reinhart Zschaber, Peter Müller, Hartmut Kirchner, Andreas Lohri, Susanne Decker, Bettina Koch, Dirk Hasenclever, Anthony H. Goldstone, and Volker Diehl. 2002. "Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial." *The Lancet* no. 359 (9323):2065-2071. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08938-9.

Shankland, K. R., J. O. Armitage, and B. W. Hancock. 2012. "Non-Hodgkin lymphoma." *Lancet* no. 380 (9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.

Sheppard, D., C. Bredeson, D. Allan, and J. Tay. 2012. "Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies." *Biol Blood Marrow Transplant* no. 18 (8):1191-203. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.008.

Swerdlow, S. H., E. Campo, S. A. Pileri, N. L. Harris, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, M. Ghielmini, G. A. Salles, A. D. Zelenetz, and E. S. Jaffe. 2016. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood* no. 127 (20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

Tanhehco, Y. C., D. T. Vogl, E. A. Stadtmayer, and U. O'Doherty. 2013. "The evolving role of plerixafor in hematopoietic progenitor cell mobilization." *Transfusion* no. 53 (10):2314-26. doi: 10.1111/trf.12102.

Tichopad, A., V. Vitova, Z. Koristek, and D. Lysak. 2013. "Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients." *J Clin Apher* no. 28 (6):395-403. doi: 10.1002/jca.21290.

Tuchman, S. A., W. A. Bacon, L. W. Huang, G. Long, D. Rizzieri, M. Horwitz, J. P. Chute, K. Sullivan, A. Morris Engemann, A. Yopp, Z. Li, K. Corbet, N. Chao, and C. Gasparetto. 2015. "Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma." *J Clin Apher* no. 30 (3):176-82. doi: 10.1002/jca.21360.

U.S. Food and Drug Administration. 2008. NDA 22-311 Approval letter.

Valtola, J., V. Varmavuo, A. Ropponen, A. Nihtinen, A. Partanen, K. Vasala, P. Lehtonen, K. Penttila, M. Pyorala, T. Kuittinen, R. Silvennoinen, T. Nousiainen, J. Pelkonen, P. Mantymaa, and E. Jantunen. 2015. "Blood graft cellular composition and posttransplant recovery in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilized with or without plerixafor: a prospective comparison." *Transfusion* no. 55 (10):2358-68. doi: 10.1111/trf.13170.

Varmavuo, V., P. Mantymaa, T. Kuittinen, T. Nousiainen, and E. Jantunen. 2012a. "Blood graft lymphocyte subsets after plerixafor injection in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilizing poorly with chemotherapy plus granulocyte-colony-stimulating factor." *Transfusion* no. 52 (8):1785-91. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03525.x.

Varmavuo, V., P. Mantymaa, T. Kuittinen, T. Nousiainen, and E. Jantunen. 2012b. "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* no. 46 (3):257-62. doi: 10.1016/j.transci.2012.03.011.

Varmavuo, V., P. Mantymaa, T. Nousiainen, P. Valonen, T. Kuittinen, and E. Jantunen. 2012. "Blood graft composition after plerixafor injection in patients with NHL." *Eur J Haematol* no. 89 (2):128-35. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01794.x.

Viola, A., and A. D. Luster. 2008. "Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* no. 48:171-97. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.121806.154841.

Yuan, S., J. M. Palmer, N. C. Tsai, A. Dagens, A. Nademanee, and S. Wang. 2017. "Engraftment and outcomes following autologous stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma patients mobilized with plerixafor." *Hematol Oncol* no. 35 (3):281-287. doi: 10.1002/hon.2286.

Zahid, U., F. Akbar, A. Amaraneni, M. Husnain, O. Chan, I. B. Riaz, A. McBride, A. Iftikhar, and F. Anwer. 2017. "A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma." *Curr Hematol Malig Rep* no. 12 (3):217-226. doi: 10.1007/s11899-017-0382-1.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PLERIXAFOR + FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS-GRANULOCITOS PARA LA MOVILIZACIÓN DE
CÉLULAS CD34+ EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO CON FALLA DE UNO O MÁS
ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Búsqued a	Descriptores	Resultados
#1	plerixafor[Title/Abstract]	571
#2	mozobil[Title/Abstract]	38
#3	AMD3100[Title/Abstract]	1149
#4	#1 OR #2 OR #3	1640
#5	mobil*[Title/Abstract]"	290704
#6	fail*[Title/Abstract]"	991908
#7	(mobil*[Title/Abstract]) AND fail*[Title/Abstract]"	11305
#8	remobil*[Title/Abstract]"	2043
#9	re-mobil*[Title/Abstract]"	103
#10	#7 OR #8 OR #9	13396
#11	#4 AND #10	208
#12	Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]"	96688
#13	lymphoma[Title/Abstract]"	148866
#14	#12 OR #13	180883
#16	#4 AND #10 AND #14	100

Tabla 2. Búsqueda en SciELO

Búsqued a	Descriptores	Resultados
#1	plerixafor	5
#2	mozobil	0
#3	AMD3100	1

Tabla 3. Búsqueda en The Cochrane Library

Búsqued a	Descriptores	Resultados
#1	plerixafor OR mozobil	130
#2	fail* AND mobil*	2370
#3	re-mobil*	35

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PLERIXAFOR + FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS-GRANULOCITOS PARA LA MOVILIZACIÓN DE
CÉLULAS CD34+ EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO CON FALLA DE UNO O MÁS
ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

#4	remobil*	35
#5	#2 OR #3 OR #4	2401
#6	#1 AND #5	33