

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MAIO HOSPITALAR

DCI – PLERIFAXOR

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5219464	Mozobil	Embalagem de 1 frasco de 1,2ml de solução injectável, doseado a 20 mg/ml	*	*	Genzyme Europe BV

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização:** 24/05/2011

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

**Código ATC:**

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Mozobil é indicado, em terapêutica combinada com G-CSF, para potenciar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para colheita e subsequente transplante autólogo em doentes com linfoma ou mieloma múltiplo em que a mobilização de células seja difícil.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Conclui-se que o plerixafor permite mobilizar células estaminais para transplante autólogo, de forma mais eficaz e com menos risco (infecção, atraso no transplante, risco dos procedimentos, hospitalização) em maus mobilizadores.

Para efeitos de introdução hospitalar consideram-se “maus mobilizadores” os doentes com LNH e MM que após a primeira mobilização convencional não obtiveram o nº de células estaminais necessárias.

*Os resultados do estudo de avaliação económica (EAEM) submetido pela empresa, que apresenta algumas fragilidades metodológicas, variam desde situações de dominância do Mozobil até valores mais elevados, mas habitualmente aceites como razoáveis.*

Embora sem impacto demonstrado na sobrevivência global, considera-se que existe VTA e o número de doentes é suficientemente restrito para garantir que o medicamento não será utilizado em 1.ª linha, pelo que se considera aceitável a sua inclusão no arsenal hospitalar.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O plerixafor é um derivado bicíclico, um antagonista selectivo reversível do receptor de quimocinas CXCR4 que bloqueia a ligação do seu ligando cognato, factor-1<math>\alpha</math> derivado de células estromais (SDF- 1<math>\alpha</math>), também designado por CXCL12. Pensa-se que a leucocitose induzida pelo plerixafor e as elevações nos níveis de células progenitoras hematopoiéticas circulantes resultam de uma perturbação da ligação de CXCR4 ao seu ligando cognato, resultando no aparecimento de células maduras e pluripotentes na circulação sistémica. As células CD34+ mobilizadas por plerixafor são funcionais e capazes de enxerto com capacidade de repopulação de longo prazo.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador seleccionado</b></p>	<p style="text-align: center;">G-CSF</p> <p>A mobilização com G-CSF é a mais usada em todos os centros e a mais consensual. O medicamento Mozobil é indicado para doentes em que a mobilização de CD34+ seja difícil, nomeadamente, nos doentes em que não se tenha obtido mobilização de número suficiente de células CD34+ inicial com G-CSF. Nestes casos, ou se realiza nova aferese após estimulação com G-CSF, ou nova aferese após estimulação com G-CSF e ciclofosfamida ou nova aferese após estimulação com G-CSF e Plerixafor (houve programas compassivos nos EUA e na Europa).</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>O VTA, a curto e médio prazo (obtenção de produto suficiente para transplante) existe mas, em relação à população com indicação para o medicamento (os maus mobilizadores com MM e LNH com indicação para transplante) o VTA é deduzido de forma indirecta e assim, difícil de avaliar/quantificar.</p> <p>Existem vários estudos publicados mas em que os doentes são bons ou moderados mobilizadores.</p> <p>Os estudos em maus mobilizadores são todos <i>open label</i> e não comparativos. O maior é um estudo compassivo que envolveu 115 maus mobilizadores: doentes com LNH (54.8%), MM (30,4%) ou Linfoma Hodgkin (14.8%). Após tratamento com Plerixafor, 75.7% dos doentes procederam para transplante.</p> <p>Outro estudo <i>open label</i> incluiu 62 doentes, 10 dos quais já tinham sido mobilizados com Plerixafor além de G-CSF. Uma média <math>2.9 \times 10^6</math> de CD34/kg foram mobilizadas (0.16-7.3) numa média de 3 afereses. 46 (88%) dos doentes que tinham falhado a mobilização com G-CSF isolado foram transplantados.</p>

	<p>O grupo com Plerixafor teve maior eficácia na obtenção dos <i>endpoints</i> primários e que se referem à obtenção de um adequado produto de transplante (nº de células CD34). Nos estudos randomizados, os doentes que não obtiveram o nº mínimo (<math>2 \times 10^6/\text{kg}</math>) tiveram benefício no <i>rescue</i> com plerixafor e G-CSF. Contudo nada há de comparativo destes maus mobilizadores em relação a G-CSF isolado ou G-CSF e Ciclofosfamida. Os dados sobre maus mobilizadores são todos indirectos mas parecem significar uma mobilização relativamente mais rápida (menor nº de afereses) e com menos complicações imediatas (quando se usa Ciclofosfamida há maior risco infeccioso e de hospitalização).</p> <p>Sobre os <i>endpoints</i> a médio e longo prazo: duração do enxerto e sobrevivência, não houve diferença. O CHMP exigiu a observação e registo dos dados de <i>Progression Free Survival</i> até 5 anos de <i>follow up</i> em 2 estudos de fase 3 devido ao risco (não confirmado) de estimulação das células tumorais pelo Plerixafor quando comparados com doentes tratados exclusivamente com G-CSF.</p>
--	--

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<p><b>Termos de comparação</b></p>	<p>Trata-se de um medicamento a utilizar nos maus mobilizadores (doentes com LnH e MM que após a primeira mobilização convencional não obtiveram o número de células estaminais necessárias.</p> <p>No cenário base foi considerada a utilização de plerifaxor (1 ampola de 24 mg) vs a utilização isolada de G-CSF (comparador).</p> <p>Considerou-se um horizonte temporal de curto prazo.</p> <p>O <i>endpoint</i> primário foi o “sucesso do tratamento”, i.e. a proporção de doentes que alcançaram o valor alvo de células CD34+ dentro do número de sessões de aférese pré-definidas para cada estudo. Assim a efectividade desta terapêutica consubstancia-se na capacidade em mobilizar mais doentes para o transplante e, conseqüentemente, poderem ser incluídos no processo terapêutico subsequente: altas doses de quimioterapia.</p> <p>Foram considerados os custos directos (medicamentos e aférese).</p>
<p><b>Tipo de análise</b></p>	<p>Análise de <i>custo-efectividade</i></p>
<p><b>Vantagem económica</b></p>	<p>O rácio de custo efectividade incremental é sensível em relação aos valores do preço do Mozobil e do preço da aférese, variando desde situações de dominância do Mozobil até valores mais elevados, mas habitualmente aceites como razoáveis. No entanto, o EAEM apresenta falhas que impedem uma avaliação adequada do</p>

custo efectividade do medicamento.

Com base na informação apresentada e tendo em conta que existe vantagem terapêutica demonstrada, e ao facto de estarmos perante uma doença órfã, considera-se que o medicamento cumpre os critérios para inclusão no formulário hospitalar.

---

#### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

---

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

---

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento
2. EPAR Mozobil – EMA
3. Leukemia 23, 1904-1912 (October 2009)
4. Blood 27, 1729-1736 (Agosto 2009)
5. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde da AIBILI (Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem). Estudo de avaliação económica da associação de G-CSF e plerifaxor (Mozobil) vs G-CSF isoladamente no tratamento de doentes com linfoma não Hodgkin ou mieloma múltiplo com difícil mobilização de células hematopoiéticas. Maio 2010 (não publicado até à data).