



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**PLERIXAFOR (MOZOBIL®)**

**Indicazioni in esame:**

in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare.

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Raccomandazione n. 10**

data di redazione: ottobre 2016

Documento approvato nella seduta del 17/11/2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,  
ex DGR n. 952/2013

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi****Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS12 Veneziana

CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG

GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV.

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS – Verona

MINESSE Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 15 Alta Padovana

NARNE Elena, Direzione medica – Azienda Ospedaliera Padova

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RUGGERI Marco, Direttore ff UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 Asolo

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

**Sviluppo e calcolo di indicatori di monitoraggio**

DEGLI ESPOSTI Luca – Clicon S.r.l

**Supporto metodologico**

ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Segreteria Scientifica e Organizzativa**

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

**Riferimenti**

Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.fh@regione.veneto.it](mailto:cruf.fh@regione.veneto.it)

**METODOLOGIA**

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* [1,2] per la valutazione dei farmaci oncologici. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi.

Il punteggio del rapporto benefici/rischi ottenuto dall'applicazione della scala ASCO è successivamente stratificato in quattro livelli, tenendo in considerazione eventuali bonus di punteggio derivanti dal guadagno in termini di qualità della vita, di palliazione o di sopravvivenza a lungo termine. I quattro livelli in cui esita la valutazione sono i seguenti:

MOLTO FAVOREVOLE

FAVOREVOLE

INCERTO

SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ASCO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro valuta comunque le evidenze a disposizione, ma definisce il rapporto benefici/rischi "NON VALUTABILE" ed esprime una raccomandazione

tenendo in considerazione anche le alternative terapeutiche disponibili.

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** "utilizzabile nella maggioranza dei pazienti"
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** "Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione"
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** "utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti"
- **NON RACCOMANDATO (NR)** "si sconsiglia l'utilizzo del farmaco"

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative

[1]. Schnipper LE et al. J Clin Oncol 2015, 33:2563-77

[2]. Schnipper LE et al. J Clin Oncol 2016, 34:2925-2934

## **INDICE**

<b>Schede del farmaco</b>	<b>pag. 5</b>
<b>Sintesi delle raccomandazioni</b>	<b>pag. 6</b>
<b>Sintesi delle evidenze disponibili, qualità metodologica degli studi e costi</b>	<b>pag. 7</b>
<b>1. Inquadramento della patologia e trattamenti standard</b>	<b>pag. 7</b>
<b>2. Plerixafor</b>	<b>pag. 7</b>
2.1 Efficacia di plerixafor	pag. 8
2.1.1 Studi clinici registativi randomizzati e controllati	pag. 8
2.1.2 Evidenze sui pazienti con scarsa mobilizzazione cellulare	pag. 8
2.2 Sicurezza di plerixafor	pag. 10
2.3 Valutazione degli aspetti metodologici	pag. 11
2.4. Place in therapy di plerixafor	pag. 11
2.5. Costi	pag. 13
<b>Indicatori di monitoraggio</b>	<b>pag. 14</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 16</b>

## SCHEDA DEL FARMACO

Nome Commerciale	MOZOBIL®
Principio Attivo	Plerixafor
Ditta Produttrice	Genzyme Europe B.V.
ATC	L03AX16
Formulazione	Soluzione iniettabile
Dosaggio	20 mg/ml
Categoria Terapeutica	Immunostimolanti
Innovazione terapeutica	No*
Farmaco orfano	Sì
Indicazioni oggetto di valutazione	<b>Plerixafor è indicato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare.</b>
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo SSN	1 flaconcino ev 24 mg/1,2 mL - € 6.215,00**
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SS; Payment by Results
Registro AIFA	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Età ≥18 anni</li> <li>-Diagnosi di linfoma o di mieloma multiplo</li> <li>-Plerixafor somministrato dopo pretrattamento con G-CSF (5-10 µg/kg una volta al giorno per almeno 4 giorni consecutivi)</li> </ul> <p>e una delle due seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) paziente candidato a trapianto di cellule staminali ematopoietiche che ha fallito almeno un tentativo di mobilizzazione efficace con adeguato dosaggio di G-CSF</li> <li>b) paziente ‘poor mobilizer’ con un livello di CD34+ circolanti inferiore a 20/µl nella giornata nella quale dovrebbe essere iniziata la raccolta aferetica.</li> </ul>

*Gazzetta n. 274 del 24 novembre 2011; \*Farmaco definito “innovativo potenziale” dalla CTS fino al 08/12/2014;*

*\*\*Prezzo ex-factory al netto delle riduzioni di legge e dell’IVA 10%.*

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Quesito clinico N. 1**

È raccomandato l'uso di plerixafor in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare? Quali sono i pazienti a cui andrebbe riservato plerixafor? Come andrebbe usato plerixafor?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** non valutabile

**evidenze considerate di qualità:** molto bassa

**alternative terapeutiche:** assenti o disponibili ma insoddisfacenti

**costo rispetto alle alternative:** -

**Pazienti a cui andrebbe riservato plerixafor:** Considerando i pazienti da sottoporre a procedura di mobilitazione per trapianto autologo, i casi selezionati candidabili a plerixafor sono pazienti con linfoma o mieloma multiplo candidati a mobilitazione di cellule staminali CD34+ per successivo trapianto autologo che sono al primo tentativo di mobilitazione oppure che sono al secondo tentativo in quanto hanno fallito il primo, che non deve avere incluso plerixafor, ove il fallimento è definito dalla raccolta di  $<2 \times 10^6$  cellule CD34+/kg in tre sessioni consecutive di aferesi. In ogni caso, i pazienti devono mostrarsi scarsi mobilizzatori durante il tentativo di mobilitazione in corso, sulla base della conta di cellule CD34+ antecedente alla prima raccolta aferetica.

**Come andrebbe usato plerixafor:** plerixafor dovrebbe essere utilizzato "on demand" nei pazienti sopra identificati, qualora la conta CD34+ nel giorno in cui è pianificata la prima aferesi sia  $<20/\mu\text{l}$ , nonostante pretrattamento ottimale con G-CSF (5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) per almeno quattro giorni, ovvero se la conta è: (i)  $<10/\mu\text{l}$ , ma  $\geq 5/\mu\text{L}$ ; oppure se (ii)  $\geq 10/\mu\text{l}$  ma  $<20/\mu\text{l}$ , qualora si preveda di effettuare più di un autotrapianto e pertanto il target di raccolta è  $>5 \times 10^6/\text{kg}$ .

Plerixafor deve essere somministrato in aggiunta a G-CSF da sei a undici ore prima di ciascuna aferesi, per un massimo di tre-quattro giorni consecutivi di aferesi. La terapia deve essere considerata fallimentare, e pertanto interrotta, se il target di raccolta CD34+ ( $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ) non è raggiunto dopo le prime due giornate consecutive di aferesi.

Le modalità di trattamento raccomandate tengono conto del Registro AIFA, che deve essere correttamente compilato, inclusa la scheda di fine trattamento, ai fini dell'applicazione dell'accordo negoziale di Payment by Results.

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): 14 "Raccomandato in casi selezionati".

**Rapporto benefici/rischi e qualità delle evidenze:** gli studi registrativi di fase III hanno dimostrato la superiorità di plerixafor vs placebo, in associazione a G-CSF, come primo tentativo di mobilitazione di cellule CD34+ in pazienti con linfoma o mieloma multiplo per successivo trapianto autologo, senza includere specificatamente gli scarsi mobilizzatori, target dell'indicazione registrata. EMA ha infatti circoscritto l'uso di plerixafor agli scarsi mobilizzatori, a causa del potenziale rischio di mobilitazione di cellule tumorali associato all'uso del farmaco. L'uso di plerixafor negli scarsi mobilizzatori è stato oggetto di studi non randomizzati e di programmi di uso compassionevole.

**Alternative terapeutiche:** assenti. Considerando l'uso "on demand" di plerixafor, non esistono alternative.

**Costo rispetto alle alternative:** -.

**SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI****1. INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA E TRATTAMENTI STANDARD**

I pazienti con linfoma o con mieloma multiplo trattati con terapie mieloablative o mielosoppressive sono poi sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche CD34+, allo scopo di ripristinare una riserva midollare di cellule sane. Qualora praticabile, è effettuato un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), una procedura che prevede l'autotrapianto nel paziente delle proprie cellule staminali CD34+, preventivamente raccolte prima della terapia mieloablative o mielosoppressiva<sup>1</sup>.

La procedura di mobilizzazione/raccolta include le seguenti fasi:

- (i) mobilizzazione delle cellule CD34+ al sangue periferico, mediante trattamento con il fattore di crescita granulocitario (G-CSF<sup>i</sup>), somministrato da solo (regimi *steady state*, prevalentemente in pazienti con mieloma multiplo (MM) pretrattato con al più una precedente terapia) oppure come parte di regimi di chemiomobilizzazione, principalmente in pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH) o MM recidivato;
- (ii) raccolta aferetica delle cellule mobilizzate, che deve essere iniziata al quinto giorno di G-CSF in regime *steady state* o più avanti, al nono-decimo giorno, in caso di regimi di chemiomobilizzazione, e comunque al ripristino o superamento della normale conta di neutrofili, compromessa dall'eventuale precedente chemioterapia. Il G-CSF deve essere somministrato prima di ciascuna aferesi<sup>1,2</sup>.

In alcuni pazienti il trapianto autologo non è praticabile in quanto il numero di cellule CD34+ raccolte non è sufficiente allo scopo. Secondo il Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)<sup>2</sup>, possono essere identificate due categorie di scarsi mobilizzatori:

- scarsi mobilizzatori effettivi, identificati sulla base di uno dei seguenti parametri: (i) conta non adeguata di cellule CD34+ nel sangue periferico ( $<20/\mu\text{L}$ ) nel giorno in cui è programmata la prima aferesi; in questi casi non è da prendere in considerazione l'inizio della raccolta aferetica; (ii) raccolta di un numero di cellule CD34+  $<2,0 \times 10^6/\text{kg}$  dopo tre aferesi consecutive;
- scarsi mobilizzatori potenziali, in caso di (i) fallimento di un precedente tentativo di mobilizzazione, senza altra specifica; (ii) precedente trattamento con radioterapia o agenti mielosoppressivi; (iii) presenza di almeno due tra le seguenti caratteristiche: malattia avanzata (almeno due precedenti linee di chemioterapia), malattia refrattaria, coinvolgimento del midollo osseo o conta cellulare  $<30\%$  al tempo della mobilizzazione; età  $\geq 65$  anni.

Plerixafor è un farmaco orfano indicato in combinazione con G-CSF in pazienti con linfoma o mieloma multiplo con scarsa mobilizzazione cellulare.

**2. PLERIXAFOR**

Plerixafor è un antagonista reversibile e selettivo del recettore di chemochine CXCR4. Bloccando il legame di tale recettore con il fattore derivato dalle cellule stromali-1 $\alpha$ , plerixafor causa leucocitosi e rilascio di cellule progenitrici ematopoietiche nel sangue periferico. Le cellule CD34+ mobilizzate sono funzionali e in grado di attecchire con una capacità di ripopolamento a lungo termine<sup>3</sup>.

Negli studi farmacodinamici condotti su volontari sani, plerixafor, qualora somministrato come singolo farmaco, ha indotto un picco di mobilizzazione di cellule CD34+ dopo circa sei-nove ore dalla somministrazione. Quando somministrato in associazione con G-CSF ha indotto un picco di risposta compreso dopo 10-14 ore<sup>3</sup>.

---

<sup>i</sup> Il fattore di crescita granulocitario (G-CSF) può essere somministrato secondo regimi di mobilizzazione *steady state* al dosaggio di 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , oppure secondo regimi di chemiomobilizzazione in cui il G-CSF (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) è somministrato almeno 24 ore dopo il termine di una chemioterapia, che può essere stata parte della normale terapia antitumorale precedentemente utilizzata o può essere scelta *ad hoc* per la mobilizzazione (es. ciclofosfamide).

*Posologia: 0,24 mg/kg/die sottocute, da sei a undici ore prima dell'inizio di ogni aferesi, dopo almeno quattro giorni di pretrattamento con G-CSF (5 o 10 µg/kg)<sup>3,4</sup>.*

## 2.1 Efficacia

Gli studi registrativi di fase III hanno dimostrato la superiorità di plerixafor vs placebo, in associazione a G-CSF, nel mobilitare le cellule CD34+, in pazienti con linfoma o mieloma multiplo, senza prendere in considerazione specificatamente gli scarsi mobilizzatori, target dell'indicazione terapeutica registrata.

EMA ha circoscritto l'uso di plerixafor agli scarsi mobilizzatori a causa del potenziale rischio di mobilitazione delle cellule tumorali associato all'uso del farmaco<sup>5</sup>. Infatti anche sulle cellule tumorali è espresso il recettore delle chemochine CXCR4, sul quale agisce plerixafor causando la mobilitazione delle cellule ematopoietiche. Dati a favore dell'uso di plerixafor negli scarsi mobilizzatori provengono da studi prospettici o retrospettivi non randomizzati e da programmi di uso compassionevole.

### 2.1.1 Studi clinici registrativi randomizzati e controllati

Gli studi registrativi di fase III, randomizzati e controllati vs placebo sono stati condotti in doppio cieco in 298 pazienti con LNH (studio 3101)<sup>6</sup> e in 302 pazienti con MM (studio 3102)<sup>7</sup>, in remissione completa o parziale e candidabili ad ASCT dopo almeno quattro settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

In ciascuno studio i pazienti erano randomizzati a ricevere plerixafor o placebo in associazione a G-CSF per la mobilitazione prima di ogni aferesi<sup>i</sup>. Nell'arco di cinque settimane dall'ultima aferesi, i pazienti erano sottoposti a trapianto autologo, qualora fossero state raccolte  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+/kg.

Ciascuno studio ha incontrato il rispettivo endpoint primario, cioè la proporzione di pazienti in grado di raggiungere il target di raccolta aferetica di cellule CD34+, ovvero  $\geq 5 \times 10^6$ /kg in un massimo di quattro giorni di aferesi nello studio 3101 sul LNH (59,3% vs 19,6%; plerixafor vs placebo,  $p < 0,001$ ), oppure  $\geq 6 \times 10^6$ /kg in non più di due giorni di aferesi nello studio 3102 sul MM (71,6% vs 34,4%  $p < 0,001$ ).

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una raccolta minima ottimale di cellule CD34+ per procedere ad autotrapianto ( $\geq 2 \times 10^6$ /kg) in un massimo di quattro giorni di aferesi è stata maggiore in modo statisticamente significativo con plerixafor vs placebo in entrambi gli studi (86,7% vs 47,3%,  $p < 0,001$  nel LNH in 3101; 95,3% vs 88,3%,  $p = 0,031$  nel MM in 3102). La frequenza di trapianto è stata maggiore, in modo statisticamente significativo, con plerixafor vs placebo solo nei pazienti con LNH (90,0% vs 55,4%;  $p < 0,001$ ) e non in quelli con MM (95,9% vs 88,3%;  $p = \text{NS}$ ). La sopravvivenza a 12 mesi è stata di 88% vs 87% nei pazienti con LNH ( $p = \text{NS}$ ) e di 95,3% vs 96,1% nei pazienti con MM ( $p = \text{NS}$ ).

### 2.1.2 Evidenze sui pazienti con scarsa mobilitazione cellulare

- *Plerixafor in pazienti che hanno fallito un primo tentativo di mobilitazione (rescue procedure)*

Negli studi registrativi<sup>6,7</sup>, in caso di fallimento<sup>ii</sup> della mobilitazione, i pazienti potevano accedere ad un secondo tentativo di mobilitazione in aperto con plerixafor, dopo almeno sette giorni di pausa dal primo tentativo, secondo lo schema utilizzato precedentemente<sup>i</sup> ("rescue procedure").

---

<sup>i</sup> Negli studi 3101 e 3102, lo schema di trattamento dei pazienti prevedeva la somministrazione di G-CSF (10 µg/kg sottocute) per un massimo di otto giorni. A partire dal quarto giorno era aggiunto plerixafor (0,24 mg/kg/die sottocute) oppure placebo. Al mattino del quinto giorno era iniziata l'aferesi. Il trattamento con plerixafor (o placebo), in associazione a G-CSF era somministrato prima di ogni seduta aferetica, per un massimo di quattro giorni di aferesi o fino a raccolta di un numero di cellule CD34+ pari a  $\geq 5 \times 10^6$ /kg (studio 3101) o  $\geq 6 \times 10^6$ /kg (studio 3102).

<sup>ii</sup> Negli studi 3101 e 3102, i pazienti erano eleggibili al secondo tentativo di mobilitazione in aperto in caso di raccolta di un numero di cellule CD34+  $< 0,8 \times 10^6$ /kg in due giorni di aferesi o  $< 2 \times 10^6$ /kg in quattro giorni di aferesi. In aggiunta, nello studio 3102 sul MM, erano eleggibili al secondo tentativo di mobilitazione in aperto anche pazienti candidate ad un doppio trapianto ma in cui erano state raccolte  $< 4 \times 10^6$  CD34/kg in non più di quattro giorni di aferesi.



Nello studio 3101, i pazienti con LNH coinvolti sono stati 62, di cui 52 precedentemente trattati, per una prima mobilizzazione, con placebo e 10 con plerixafor<sup>8</sup>. I risultati mostrano un trend a favore dell'utilizzo della seconda mobilizzazione con plerixafor in pazienti che avevano fallito un precedente tentativo di mobilizzazione senza plerixafor, cioè con placebo. Durante il secondo tentativo di mobilizzazione, la conta mediana di cellule CD34+ dopo 10-11 ore dalla prima dose di plerixafor è aumentata di circa sei volte (da 1,5/ $\mu$ L a 11,0/ $\mu$ L) nei pazienti precedentemente mobilizzati con placebo e di 0,8 volte in quelli precedentemente trattati con plerixafor (da 2,7 a 4,9/ $\mu$ L),  $p < 0,001$ . Sono state raccolte  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+/kg in non più di quattro giorni di aferesi nel 63,5% dei pazienti precedentemente trattati con placebo e nel 40,0% tra quelli precedentemente trattati con plerixafor.

Il numero mediano di cellule CD34+ raccolte dopo la seconda mobilizzazione è stato  $\geq 2 \times 10^6$ /kg solo tra i pazienti precedentemente mobilizzati con placebo, che sono passati da una mediana di 0,78 $\times 10^6$ /kg dopo il primo tentativo a una mediana di 2,9 $\times 10^6$ /kg dopo il secondo. Tra i pazienti precedentemente mobilizzati con plerixafor, il numero mediano di cellule raccolte è passato da 1,1  $\times 10^6$ /kg a 1,3 $\times 10^6$ /kg.

Nei 52 (83,9%) pazienti che hanno ricevuto successivo ASCT, il tempo mediano all'innesto dei neutrofilii è stato di 11 giorni e il 96,2% è andato incontro a innesto piastrinico in un tempo mediano di 20 giorni. La sopravvivenza a 12 mesi dal trapianto è stata dell'85,5%.

Nello studio sul MM (3102)<sup>7</sup>, i pazienti che avevano fallito la prima mobilizzazione con placebo erano sette e dopo il secondo tentativo in aperto tutti hanno raggiunto il target ( $\geq 2 \times 10^6$  cellule CD34+/kg in  $\leq 4$  giorni di aferesi), ottenendo l'attecchimento delle cellule post-trapianto.

- *Uso compassionevole europeo di plerixafor*<sup>9</sup>

Un programma di uso compassionevole ha coinvolto 13 paesi europei (tra cui l'Italia) per un totale di 580 pazienti con LNH (46,6%), linfoma di Hodgkin (LH, 9,3%) o MM (44,1%), che avevano fallito un precedente tentativo di mobilizzazione<sup>i</sup>. I pazienti ricevevano plerixafor sulla base dello schema usato negli studi clinici registrativi<sup>ii</sup> e comunque fino a un massimo di sette aferesi.

Il 73,8% dei pazienti ha raggiunto il target minimo di raccolta di cellule CD34+ ( $\geq 2 \times 10^6$ ) e tendenzialmente il risultato è stato migliore tra i pazienti con MM (81,6%) e con LH (81,5%) rispetto a quelli con LNH (64,8%). La mobilizzazione, in tutte le categorie di pazienti ha permesso di ottenere una raccolta mediana ottimale di cellule CD34+ ( $\geq 2 \times 10^6$ /kg) dopo un numero mediano di aferesi pari a due.

- *Studio osservazionale prospettico italiano di Lanza et al.*<sup>10</sup>

Lo studio, multicentrico, è stato condotto in 215 pazienti (età media 55,6 anni) con LNH (10,6%), LH (49,5%), o MM (38,5%) scarsi mobilizzatori, potenziali (30,9%) o effettivi (69,1%) secondo quanto previsto dal GITMO<sup>2</sup>. I pazienti sono stati sottoposti a un nuovo tentativo di mobilizzazione con plerixafor in associazione a G-CSF<sup>iii</sup>.

I due endpoint dello studio erano: (i) conta di cellule CD34+  $\geq 20/\mu$ L durante la mobilizzazione (target pre-aferesi), ottenuta dal 60,8% dei pazienti; e (ii) raccolta complessiva CD34+  $\geq 2 \times 10^6$ /kg cellule CD34+ con un

---

<sup>i</sup> Il fallimento della mobilizzazione è stato definito al verificarsi di una delle seguenti condizioni: (i) conta di cellule CD34+  $< 10/\mu$ L il giorno prima dell'aferesi oppure (ii) numero di cellule CD34+ raccolte  $< 2 \times 10^6$ /kg in un massimo di sette sedute di aferesi dopo mobilizzazione con G-CSF  $\pm$  chemioterapia.

<sup>ii</sup> Negli studi 3101 e 3102, lo schema di trattamento dei pazienti prevedeva la somministrazione di G-CSF (10  $\mu$ g/kg sottocute) per un massimo di otto giorni. A partire dal quarto giorno era aggiunto plerixafor (0,24 mg/kg/die sottocute) oppure placebo. Al mattino del quinto giorno era iniziata l'aferesi. Il trattamento con plerixafor (o placebo), in associazione a G-CSF era somministrato prima di ogni seduta aferetica, per un massimo di quattro giorni di aferesi o fino a raccolta di un numero di cellule CD34+ pari a  $\geq 5 \times 10^6$ /kg (studio 3101) o  $\geq 6 \times 10^6$ /kg (studio 3102).

<sup>iii</sup> Trattamento: G-CSF 10  $\mu$ g/kg se somministrato da solo o 5  $\mu$ g/kg se somministrato dopo chemioterapia; in aggiunta era somministrato plerixafor al dosaggio di 0,24 mg/kg.

massimo di tre aferesi, raggiunto nel 68,1% dei pazienti. Oltre l'80% dei pazienti ha necessitato di massimo due aferesi.

L'analisi statistica ha permesso di identificare come fattore predittivo di successo della mobilizzazione con plerixafor la conta di cellule CD34+ prima della somministrazione dello stesso: una conta di CD34+ <4/μL prima dell'inizio dell'aferesi della prima aferesi è stata associata ad una scarsa probabilità di successo del tentativo di mobilizzazione di cellule CD34+ (p<0,0001), nonostante l'utilizzo di plerixafor.

- *Studio prospettico sull'uso on demand di plerixafor di Abhyankar et al.*<sup>11</sup>

In questo studio è stato testato un algoritmo di trattamento negli scarsi mobilizzatori, secondo cui era prevista l'aggiunta di plerixafor al regime di mobilizzazione in atto solo in pazienti con una conta CD34+ scarsa nel giorno in cui era programmata la prima aferesi, (conta CD34+ <10/μl se era previsto un singolo trapianto oppure ≥10/μl ma ≤20/μl se erano previsti più trapianti), oppure in caso di scarsa raccolta CD34+ dopo la prima aferesi (inferiore alla metà del target di raccolta, fissato a 2,5 x10<sup>6</sup> per un singolo autotrapianto o 5x10<sup>6</sup> per più autotrapianti successivi).

Sono stati inclusi 159 pazienti (età media 56 anni), principalmente con MM (50%) e LNH (48%), già sottoposti a un primo tentativo di mobilizzazione. Sulla base dell'algoritmo succitato, 55 pazienti (34,5%) hanno ricevuto plerixafor in un numero di somministrazioni pari a uno (60%), due (33%) o tre (5%). Il numero mediano di cellule CD34+ raccolte è stato 3,42x10<sup>6</sup>/kg e il numero mediano di aferesi è stato due.

- *Revisione sistematica di letteratura*<sup>12</sup>

Una recente revisione sistematica di letteratura ha incluso 18 studi sull'uso di plerixafor in pazienti scarsi mobilizzatori come trattamento *rescue* o trattamento *on demand*. Solo per 14<sup>i</sup> studi erano riportati all'interno della revisione i dati relativi alla percentuale di pazienti che raggiungeva il target di raccolta CD34+ (≥2x10<sup>6</sup>/kg) e il numero mediano di aferesi effettuate. Il 95% dei pazienti trattati con plerixafor aveva MM o LNH. In oltre il 50% (8/14) degli studi oltre la metà dei pazienti trattati con plerixafor (in alcuni casi oltre l'80%) ha raggiunto il target di cellule da raccogliere, e il numero mediano di giorni di aferesi era ≤2. Nel 36% (5/14) degli studi, oltre il 50% dei pazienti trattati con plerixafor ha raggiunto il target di raccolta, con un numero mediano di giorni di aferesi >2. In un unico studio meno della metà del campione trattato con plerixafor non ha raggiunto il target di raccolta.

## 2.2 Sicurezza

Negli studi registrativi<sup>6,7</sup>, la frequenza (plerixafor vs placebo) di eventi avversi correlati al trattamento durante la mobilizzazione e l'aferesi è stata 65,3% vs 41,4% (studio 3101 sul LNH) e 64,6% vs 44,4% (studio 3102 sul MM). I principali eventi avversi sono illustrati in Tabella 4; la maggior parte di questi era di grado lieve-moderato. I pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi sono stati quattro nel braccio plerixafor e cinque in quello placebo.

Tabella 4. Eventi avversi con frequenza >5% con plerixafor negli studi registrativi di fase III 3101 e 3102

	Studio 3101 (LNH)		Studio 3102 (MM)	
	G-CSF + PLX, %	G-CSF + PBO, %	G-CSF + PLX, %	G-CSF + PBO, %
Diarrea	38,0	6,2	18,4	5,3
Eritema al sito di iniezione	29,3	6,2	20,4	3,3
Nausea	17,3	5,5	16,3	7,3
Cefalea	11,3	6,2	5,4	8,6
Dolore osseo	10,7	6,9	9,5	7,9

<sup>i</sup> (due che riguardano la fase in aperto della *rescue procedure* degli studi registrativi, uno studio di coorte retrospettivo con controllo contemporaneo, 11 studi a singolo braccio)

Fatigue	ND	ND	8,2	3,3
Prurito al sito di iniezione	8,0	0	ND	ND
Parestesia	6,7	2,8	7,5	7,3
Dolore addominale	6,0	1,4	ND	ND
Flautolenza	5,3	3,4	ND	ND
Vomito	ND	ND	5,4	2,7

**G-CSF:** fattore stimolante le colonie granulocitiche; **LNH:** linfoma non-Hodgkin; **MM:** mieloma multiplo; **ND:** non disponibile; **PBO:** placebo; **PLX:** plerixafor

### 2.3 Valutazione degli aspetti metodologici

I risultati degli studi randomizzati e controllati di fase III non sono trasferibili alla popolazione in cui è registrato il farmaco, in quanto includevano solo pazienti al loro primo tentativo di mobilizzazione e non pazienti definiti specificatamente scarsi mobilizzatori.

Negli scarsi mobilizzatori sono stati condotti solo studi di bassa qualità, prospettici o retrospettivi, non randomizzati o programmi di uso compassionevole.

### 2.4. Place in Therapy di plerixafor

Considerando l'indicazione registrata del farmaco, i criteri di trattamento definiti nel Registro AIFA e le evidenze disponibili, l'utilizzo di plerixafor dovrebbe seguire i principi di seguito esposti.

#### *Quali sono i pazienti a cui andrebbe riservato plerixafor?*

Considerando l'indicazione registrata, i criteri di trattamento del Registro AIFA e le evidenze di letteratura disponibili, i pazienti candidabili a ricevere plerixafor dovrebbero essere pazienti con linfoma o MM candidati a mobilizzazione di cellule staminali CD34+ per successivo trapianto autologo che sono al primo tentativo di mobilizzazione o che hanno fallito il primo tentativo, che non abbia incluso plerixafor, ove il fallimento è definito dalla raccolta di  $<2 \times 10^6$  cellule CD34+/kg in tre sessioni consecutive di aferesi. In ogni caso, i pazienti devono mostrarsi scarsi mobilizzatori durante il tentativo di mobilizzazione in corso, sulla base della conta di cellule CD34+ antecedente alla prima raccolta aferetica.

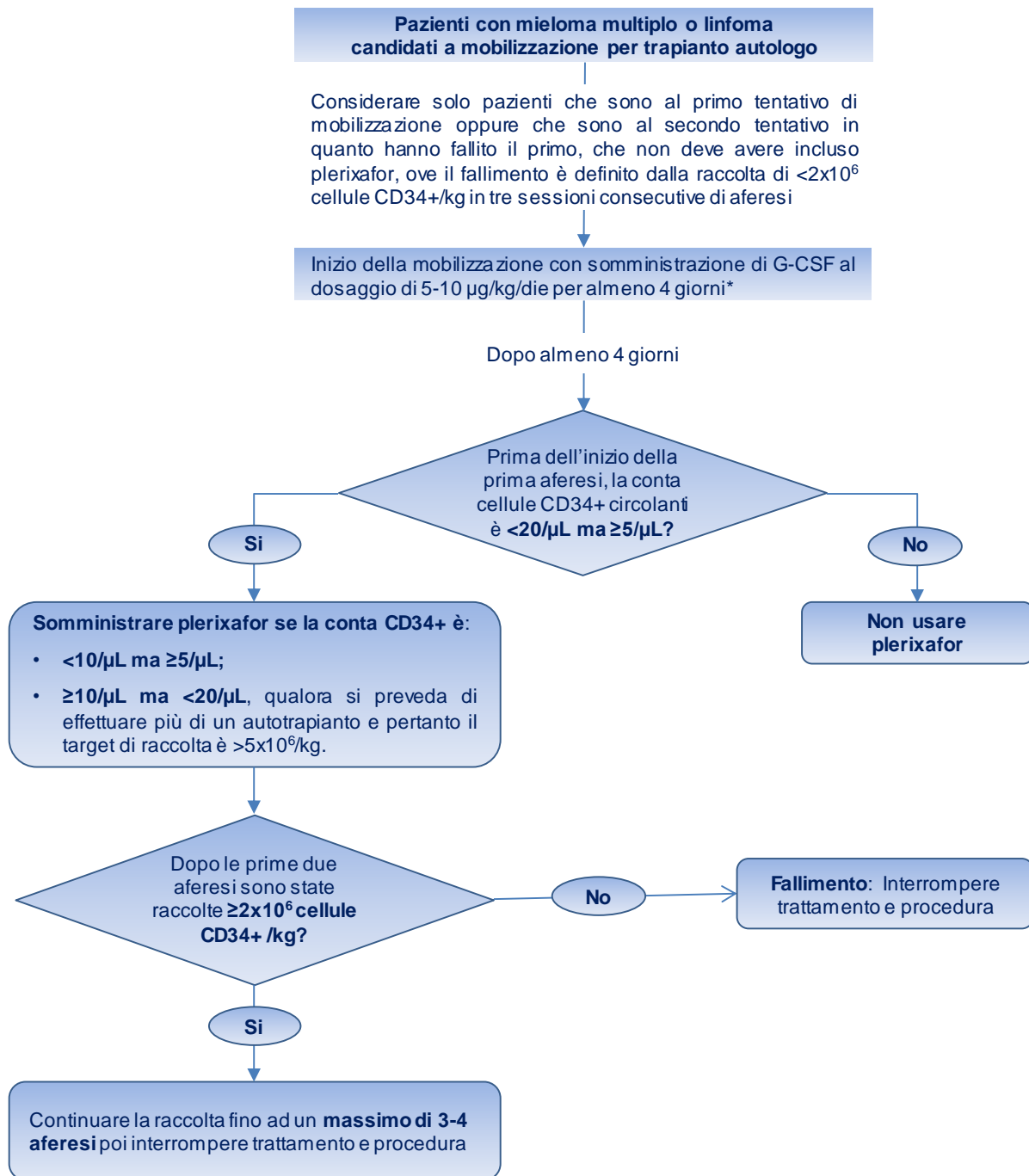
#### *Come andrebbe usato plerixafor?*

Plerixafor dovrebbe essere utilizzato “on demand” nei pazienti sopra identificati, qualora la conta CD34+ nel giorno in cui è pianificata la prima aferesi sia  $<20/\mu\text{l}$ , nonostante pretrattamento ottimale con G-CSF<sup>i</sup>, per almeno quattro giorni, ovvero se la conta è: (i)  $<10/\mu\text{l}$ , ma  $\geq 5/\mu\text{L}$  in quanto un numero troppo basso di cellule circolanti è predittivo di insuccesso anche con plerixafor<sup>10</sup>; oppure se (ii)  $\geq 10/\mu\text{l}$  ma  $<20/\mu\text{l}$ , qualora si preveda di effettuare più di un autotrapianto e pertanto il target di raccolta è  $>5 \times 10^6/\text{kg}$ <sup>1,11</sup>.

Il trattamento con plerixafor (0,24 mg/kg/die), nel rispetto delle condizioni imposte dal Registro AIFA, deve essere iniziato dopo almeno quattro somministrazioni di G-CSF<sup>i</sup>, da sei a undici ore prima di ciascuna aferesi, sempre in associazione a G-CSF<sup>i</sup>. La procedura di raccolta aferetica deve continuare fino al raggiungimento del target di cellule necessarie al trapianto, per un massimo di tre-quattro aferesi. La mobilizzazione deve comunque essere considerata fallimentare, e pertanto interrotta, qualora dopo le prime due aferesi consecutive non sia stato raggiunto il target raccolta CD34+ ( $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ) (Figura 1).

<sup>i</sup> Il dosaggio di G-CSF deve essere pari a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  se somministrato da solo o 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  se somministrato in regimi di chemiomobilizzazione. Il G-CSF deve essere somministrato per almeno quattro giorni e deve essere somministrato prima di ciascuna aferesi.

Figura 1. Schema di mobilizzazione delle cellule CD34+ per trapianto autologo.



\*Secondo scheda tecnica, G-CSF deve essere somministrato al dosaggio di 10 µg/kg/die se somministrato da solo oppure al dosaggio di 5 µg/kg/die se somministrato in regimi di chemiomobilizzazione, a partire da 24 ore dalla fine della chemioterapia (che può essere parte della terapia antitumorale oppure un trattamento iniziato ad hoc per la procedura di mobilizzazione). Se somministrato da solo, il trattamento iniziale di G-CSF dovrebbe durare quattro giorni. In caso di chemiomobilizzazione, potrebbe protrarsi fino a nove-dieci giorni.

## 2.5. Costi di plerixafor

I costi della terapia (Tabella 5) sono stati calcolati ipotizzando che la terapia di mobilizzazione preveda:

- trattamento di mobilizzazione con G-CSF biosimilare 10 µg/kg per quattro giorni;
- raggiungimento del target di mobilizzazione, per l'inizio delle aferesi al quarto giorno;
- inizio del trattamento con plerixafor 0,24 mg/kg/die al quarto giorno, per un massimo di due giorni, ammettendo un massimo di due aferesi (ciascuna somministrazione di plerixafor dovrebbe essere effettuata da sei a undici ore prima di ogni aferesi, e sempre in associazione a G-CSF biosimilare).

Il costo dell'aferesi è stato valorizzato secondo quanto previsto dal Tariffario regionale delle prestazioni ambulatoriali<sup>13</sup>.

Il costo di un tentativo di mobilizzazione con plerixafor secondo è stato calcolato considerando il prezzo ex factory, al netto di IVA 10% e al netto di eventuali riduzioni di legge, sconti e accordi di Managed Entry Agreements (MEA) negoziati.

*Tabella 5. Costo terapia di plerixafor in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare*

Schema di trattamento	Costo* totale di terapia per pz al lordo degli accordi MEA, €	Costo* totale di terapia per pz al netto degli accordi MEA, €
<b>Terapia di mobilizzazione</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 giorni con G-CSF (10 µg/kg/die)</li> <li>• 2 giorni con PLX (24 µg/kg/die)</li> <li>• 2 giorni di aferesi</li> </ul>	<b>11.133</b> (di cui plerixafor: 10.197)	<b>8.482*</b> (di cui plerixafor: 7.546)

\*I costi sono stati calcolati al netto di IVA 10% e al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti negoziati. **G-CSF**: fattore stimolante le colonie granulocitarie; **MEA**: Managed Entry Agreements **PLX**: plerixafor

**INDICATORI DI MONITORAGGIO**

<b>Indicatore di monitoraggio</b> <b>REI 10.1</b>	Percentuale di pazienti $\geq 18$ anni con linfoma o mieloma multiplo che presentano tutte le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5/\mu\text{L}</math></li> </ul> e che sono avviati al trattamento con plerixafor
<b>% attesa</b>	>80-90%
<b>Metodologia di calcolo</b>	<p><b>Numeratore</b> = numero di pazienti <math>\geq 18</math> anni con linfoma o mieloma multiplo che presentano tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5/\mu\text{L}</math></li> </ul> e che sono avviati al trattamento con plerixafor <p><b>Denominatore</b> = numero di pazienti <math>\geq 18</math> anni con linfoma o mieloma multiplo che presentano tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5/\mu\text{L}</math></li> </ul>
<p>Nell'analisi sono stati inclusi tutti gli assistiti con diagnosi di Mieloma Multiplo (codice ICD9 203.0) o linfoma (ICD9 200.xx – 202.xx).</p> <p>Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci: Filgrastim codice ATC L03AA02, Lenograstim codice ATC L03AA10, Plerixafor codice ATC L03AX16.</p> <p>Gli assistiti sono stati classificati al primo trattamento o al secondo trattamento con G-CSF in relazione alla presenza o assenza di un precedente trattamento con farmaci Filgrastim, Lenograstim nei dodici mesi precedenti la data indice. Sono stati, inoltre, classificati come trattati o non trattati con Plerixafor in relazione alla presenza o assenza di un precedente trattamento con Plerixafor nei dodici mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione di Plerixafor nel periodo di riferimento).</p> <p>Il valore della conta di cellule CD34+ è stato definito come il primo valore rilevato dopo il trattamento con G-CSF, prima dell'esecuzione della procedura di Aferesi (ICD9 99.7).</p>	
<p>Gli indicatori sono calcolati sui seguenti flussi correnti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anagrafe degli assistibili (incluso il decesso)</li> <li>- assistenza farmaceutica territoriale</li> <li>- farmaci in erogazione diretta</li> <li>- farmaci in distribuzione per conto</li> <li>- schede di dimissione ospedaliera</li> <li>- specialistica ambulatoriale</li> <li>- laboratorio analisi</li> </ul>	

<b>Indicatore di monitoraggio</b> <b>REI 10.2</b>	Percentuale di pazienti $\geq 18$ anni con linfoma o mieloma multiplo che non presentano tutte le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5/\mu\text{L}</math></li> </ul> e che sono avviati al trattamento con plerixafor
<b>% attesa</b>	<10-20%
<b>Metodologia di calcolo</b>	<p><b>Numeratore</b> = numero pazienti <math>\geq 18</math> anni con linfoma o mieloma multiplo che non presentano tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5 \mu\text{L}</math></li> </ul> e che sono avviati al trattamento con plerixafor <p><b>Denominatore</b> = numero pazienti <math>\geq 18</math> anni con linfoma o mieloma multiplo che non presentano tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono al primo o al secondo trattamento con G-CSF</li> <li>• nessun precedente trattamento con plerixafor</li> <li>• hanno una conta di cellule CD34+ <math>&lt; 20/\mu\text{L}</math> ma <math>\geq 5/\mu\text{L}</math></li> </ul>
<p>Nell' analisi sono stati inclusi tutti gli assistiti con diagnosi di Mieloma Multiplo (codice ICD9 203.0) o linfoma (ICD9 200.xx – 202.xx).</p> <p>Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci: Filgrastim codice ATC L03AA02, Lenograstim codice ATC L03AA10, Plerixafor codice ATC L03AX16.</p> <p>Gli assistiti sono stati classificati al primo trattamento o al secondo trattamento con G-CSF in relazione alla presenza o assenza di un precedente trattamento con farmaci Filgrastim, Lenograstim nei dodici mesi precedenti la data indice. Sono stati, inoltre, classificati come trattati o non trattati con Plerixafor in relazione alla presenza o assenza di un precedente trattamento con Plerixafor nei dodici mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione di Plerixafor nel periodo di riferimento).</p> <p>Il valore della conta di cellule CD34+ è stato definito come il primo valore rilevato dopo il trattamento con G-CSF, prima dell'esecuzione della procedura di Aferesi (ICD9 99.7).</p>	
<p>Gli indicatori sono calcolati sui seguenti flussi correnti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anagrafe degli assistibili (incluso il decesso)</li> <li>- assistenza farmaceutica territoriale</li> <li>- farmaci in erogazione diretta</li> <li>- farmaci in distribuzione per conto</li> <li>- schede di dimissione ospedaliera</li> <li>- specialistica ambulatoriale</li> <li>- laboratorio analisi</li> </ul>	

**BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Giralt S et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:295-308.
- <sup>2</sup> Olivieri A et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 342–351
- <sup>3</sup> Plerixafor (Mozobil). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- <sup>4</sup> Registro AIFA di Plerixafor (Mozobil)
- <sup>5</sup> Plerixafor (Mozobil) EPAR.
- <sup>6</sup> DiPersio JF et al. Phase III Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Compared With Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Autologous Stem-Cell Mobilization and Transplantation for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4767-4773
- <sup>7</sup> DiPersio JF. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113:5720-5726
- <sup>8</sup> Micallef et al. Successful Stem Cell Remobilization Using Plerixafor (Mozobil) Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the Plerixafor NHL Phase 3 Study Rescue Protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1578-1586, 2009
- <sup>9</sup> Hübel K et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients. A subgroup analysis of the European Consortium of stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1046-50
- <sup>10</sup> Lanza F et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion* 2014;54:331-339.
- <sup>11</sup> Abhyankar S. et al. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 483–487.
- <sup>12</sup> Kouroukis C.T. et al. Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario. *Current Oncology* 2016; 23 (4):e409-e430.
- <sup>13</sup> Decreto n. 47 del 22.05.2013 - Allegato A