

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
2 december 2010

Ons kenmerk
ZA/2010140008

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
plerixafor (Mozobil®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake plerixafor (Mozobil®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de "Beleidsregel dure geneesmiddelen" bij CVZ gedeponereerd in een brief van 26 november 2009 (09000753/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde en de kostenprognose van plerixafor. De aanvraag voor dit product betrof de volgende indicatie: het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren.

De eindconclusie van de CFH ten aanzien van de farmacotherapeutische waarde luidt: Het toevoegen van plerixafor aan een G-CSF mobilisatie schema heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mobilisatie met alleen G-CSF bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom bij wie eerdere mobilisatie met G-CSF alleen of met G-CSF in combinatie met chemotherapie heeft gefaald en die hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Over de waarde ten opzichte van combinatie met chemotherapie zijn er onvoldoende gegevens, waardoor de conclusie ten opzichte van combinatie met chemotherapie 'minderwaarde' is.

Alleen de groep van mobilisatiefalers waarvoor meerwaarde is vastgesteld komt in aanmerking voor behandeling met plerixafor. De kostenprognose wijst uit dat het dan gaat om jaarlijks 85 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met plerixafor. De kosten per behandeling bedragen tussen de € 13.000,- en € 19.500,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor plerixafor bedragen per jaar circa € 1.4 miljoen. De kostenprognose haalt derhalve niet de kostendrempel van € 2,5 miljoen.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets op grond van de bevindingen van de kostenprognose voornamelijk niet beoordeeld hoeft te worden.

CVZ concludeert dat de NZa plerixafor (Mozobil®) niet aan de “Beleidsregel dure geneesmiddelen” kan toevoegen voor de aangevraagde indicaties.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

CC. Drs. H. Kemna, NVZ

Farmacotherapeutisch rapport plerixafor (Mozobil®) bij de indicatie 'stamcelmobilisatie bij lymfoom of multipel myeloom'

Plerixafor, oplossing voor injectie 20 mg/ml. Flacon 1,2 ml.

Geregistreerde indicatie. "Plerixafor is, in combinatie met G-CSF, geregistreerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren".

Dosering. 0,24 mg/kg lichaamsgewicht/dag als s.c. injectie 6 tot 11 uur vóór de start van de aferese, na een voorbehandeling van 4 dagen met een hematopoëtische groeifactor ('granulocyte-colony stimulating factor'=G-CSF); max. 40 mg/dag; meestal gedurende 2 tot 4 (en tot maximaal 7) opeenvolgende dagen.

Werkingsmechanisme. Selectieve reversibele antagonist van de CXCR4-chemokinereceptor, die de binding van zijn verwante ligand SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1 α =CXCL12) blokkeert.

Aangenomen wordt dat verstoring van de binding van CXCR4 aan SDF-1 α , leukocytose veroorzaakt en een toename van het aantal autologe perifere bloedvoorlopercellen ('peripheral blood progenitor cells' = PBPC) vanuit het beenmerg naar het perifere bloed.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Toevoegen van plerixafor aan het mobilisatieschema met G-CSF geeft een hogere opbrengst aan CD34+ cellen gedurende minder leukaferesedagen bij patiënten met NHL en MM in een eerste poging tot stamcelmobilisatie (eerste lijn) vergeleken met toevoeging van placebo aan G-CSF. Hoe het effect van plerixafor zich verhoudt tot dat van de in Nederland bij mobilisatieschema's gebruikelijke chemotherapie is onduidelijk. Vanuit open onderzoek is aannemelijk gemaakt dat toepassing van plerixafor in de tweede lijn een gunstig effect heeft als als een eerste mobilisatie (met alleen G-CSF, maar ook na combinatie van chemotherapie met G-CSF) niet is gelukt. Of de opbrengst aan CD34+ cellen met plerixafor (in de tweede lijn) ook groter is dan de combinatie van G-CSF met de gebruikelijke chemotherapie is onduidelijk. Specifiek onderzoek van plerixafor bij patiënten met goed gedefinieerde risicofactoren voor slechte mobilisatie (zoals een uitgebreide voorbehandeling) ontbreekt.

Ongunstige effecten. Vanwege het theoretisch risico dat plerixafor bij patiënten met non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom tumorcellen uit het beenmerg mobiliseert, is plerixafor niet geregistreerd als eerstelijnsmiddel bij stamcelmobilisatie, maar is de indicatie ingeperkt tot de tweedelijns bij slechte mobiliseerders. Gebruik wordt afgeraden bij patiënten met leukemie. Mede afhankelijk van de gebruikte dosering chemotherapie is de verwachting dat combinatie met plerixafor gepaard gaat met minder toxiciteit dan met cyclofosfamide en minder kans op complicaties, waaronder neutropenie en infecties.

Ervaring. De ervaring met cyclofosfamide is groter dan met plerixafor.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van cyclofosfamide is beperkter dan van plerixafor.

Gebruiksgemak. Plerixafor heeft voordelen qua gebruiksgemak.

Eindconclusie. Het toevoegen van plerixafor aan een G-CSF mobilisatie schema heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mobilisatie met alleen G-CSF bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom bij wie eerdere mobilisatie met G-CSF alleen of met G-CSF in combinatie met chemotherapie heeft gefaald en hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Over de waarde ten opzichte van combinatie met chemotherapie zijn er onvoldoende gegevens, waardoor de conclusie ten opzichte van combinatie met chemotherapie 'minderwaarde' is.

1. Aandoening

Symptomen. Hodgkin en non-hodgkinlymfoom: pijnloze zwelling van lymfklieren, perioden met koorts, gewichtsverlies, transpiratie, jeuk, vermoeidheid. B-symptomen zijn koorts, nachtzweeten, jeuk, pijn na het drinken van alcohol en meer dan 10% gewichtsverlies. Door koorts en nachtzweeten verliest de patiënt veel vocht.

Bij Multipel myeloom (ziekte van Kahler) produceren kwaadaardige plasmacellen in het beenmerg o.a. een abnormale antistof (m-proteïne). Dit leidt tot verhoogde afbraak van botweefsel, en ontkalking van het skelet, wat zich vaak uit in botpijnen en botbreuken. Bij een sterke toename van het aantal kwaadaardige plasmacellen in het beenmerg wordt de normale bloedaanmaak geleidelijk verdrongen, waardoor de productie van rode en witte bloedcellen afneemt en soms ook van bloedplaatjes. Hierdoor raakt de afweer tegen infecties verstoord, ontstaat bloedarmoede, een verhoogde vatbaarheid voor bacteriële infecties en een verhoogd risico op het krijgen van bloedingen. De voornaamste verschijnselen zijn hypercalciëmie, osteoporose en het ontstaan van botproblemen (breuken en pijn), anemie en nierfalen (ca. 30%). Ook kunnen zich neurologische complicaties en hyperviscositeit voordoen.

Ontstaanswijze. Lymfoom, lymfeklierkanker, ontstaat meestal in een lymfeklier en soms elders in het lymfestelsel als milt, maag, longen, schildklier, lever of beenmerg. Het wordt onderverdeeld in Hodgkin- en non-hodgkinlymfoom. Ongeveer 15% van de maligne lymfomen zijn Hodgkinlymfomen.

Non-Hodgkin lymfomen worden gevormd door een heterogene groep maligne ziekten. Bij de diagnose is de ziekte vaak al in een vergevorderd stadium.

Over de oorzaken van multipel myeloom is nog weinig bekend. Mogelijk spelen chronische ontstekingen een rol.

Prevalentie/incidentie.

De ziekte van Hodgkin is zeldzaam: in Nederland wordt bij 350 personen per jaar hodgkinlymfoom vastgesteld. Het komt relatief het meest voor in de leeftijd van 20-35 jaar; tussen 35-50 jaar neemt de frequentie af en boven de 50 jaar neemt het aantal patiënten toe.

In Nederland leven ongeveer 11.000 mensen met non-hodgkinlymfomen. Hiervan overlijden er jaarlijks 1100-1200. Per jaar komen er ongeveer 2.400 nieuwe ziektegevallen bij (IKC/RIVM data). De ziekte komt vooral bij ouderen voor. Er kunnen ongeveer 50 (deels zeldzame) lymfomen worden onderscheiden. Deze worden onderverdeeld in 3 groepen: rijpe B-cel lymfomen (85%), rijpe T-cel & NK-cel lymfomen (15%) en voorloper B/T-cel lymfomen (zeer zelden, wordt soms als leukemie beschouwd). Diffuus grootcellig B-lymfoom wordt bij 1100 patiënten/jaar gevonden. Chronische lymfatische leukemie (CLL) wordt ondanks de naam ook wel tot de lymfomen gerekend met ongeveer 600 nieuwe ziektegevallen/jaar, waardoor het aantal nieuwe patiënten met non-hodgkinlymfoom op 3000/jaar komt.

Multipel myeloom is na het non-Hodgkin lymfoom de meest voorkomende maligne hematologische aandoening. In Nederland is de geschatte prevalentie ongeveer 2.000. Per jaar wordt bij ongeveer 820 mensen multipel myeloom vastgesteld, iets vaker bij mannen dan bij vrouwen. De ziekte treft vooral mensen boven de 60 jaar, maar komt ook regelmatig voor bij mensen tussen de 40 en 60 jaar.

Ernst. Lymfomen, in het bijzonder de agressieve subtypen, worden onderscheiden in vier hoofdstadia (Ann Arbor indeling). Bij stadium I is het lymfoom slechts op één plaats (lymfeklierstation) aanwezig. Bij de stadia III en IV heeft het lymfoom zich verspreid. Bij stadium IV is er sprake van algemene verspreiding over het gehele lichaam.

Hodgkinlymfoom. De prognose is goed en afhankelijk van het ziektestadium. De overall overleving bij hodgkinlymfoom ligt rond de 90% na 5 jaar. Patiënten met stadium I en II hebben meer dan 90% kans op genezing. Bij stadium III en IV ligt dit percentage rond 75-80%. Het doel van nieuwe behandelingschema's is de goede behandelresultaten te behouden en de vroege en late toxiciteit t.g.v. de behandeling met chemotherapie en radiotherapie te verminderen.

Non-hodgkinlymfoom. Het beloop van de ziekte en de kans op een goed effect van chemotherapie worden bepaald door de leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van B-symptomen, het stadium van de ziekte en het type non-hodgkinlymfoom (de patholoog onderscheidt 30-40 verschillende typen). De meeste patiënten met non-hodgkin lymfomen (60%) lijden aan de agressieve vorm van de ziekte. 40% lijdt aan een zich langzaam ontwikkelende (indolente) vorm van non-hodgkinlymfomen; bij deze laag maligne vorm delen de tumorcellen zich relatief langzaam en blijven de meeste patiënten zonder ernstige symptomen een aantal jaren in leven. De mediane overleving van lymfomen met een lage maligniteitsgraad is 8-10 jaar. Het merendeel van de NHL

betreft B-cel lymfomen. T-cel lymfomen zijn relatief zeldzaam en hebben over het algemeen een slechtere prognose.

Multipel myeloom Onbehandeld bedraagt de overleving zes tot twaalf maanden. Door chemotherapie, al of niet in combinatie met beenmergtransplantatie, en soms ook radiotherapie, kan deze periode tot drie jaar worden verlengd. Uiteindelijk leeft ongeveer 25% van de patiënten langer dan vijf jaar, terwijl na 10 jaar minder dan 5% nog in leven is (Myeloomwerkgroep HOVON 2005).

Behandeling. Hodgkinlymfoom. Eerst: chemotherapie, vervolgens bij een deel van de patiënten ook nog radiotherapie op de aangedane locaties. De keuze van het type chemotherapie en radiotherapie wordt vooral bepaald door het stadium van de ziekte en door prognostische factoren zoals leeftijd, omvang van de klier, geslacht en bezinking. Standaardbehandeling bij laag risico patiënten is combinatiechemotherapie met ABVD-kuren (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine en Dacarbazine). Bij een recidief: 3 kuren chemotherapie met DHAP (dexamethason, hoge dosis Ara-C en cisplatine) of VIM (etoposide, ifosfamide, methotrexaat). Bij patiënten met een ver gevorderd refractair ziekteproces of met een recidief van de ziekte: intensieve chemotherapie (BEAM= Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Arabinoside en Melfalan) in combinatie met radiotherapie en autologe stamceltransplantatie. Tegenover de meestal tijdelijk optredende bijwerkingen staat een redelijke kans op definitieve genezing. Bij het hodgkin-lymfoom wordt altijd een autologe transplantatie gedaan; een allogene is intensiever en kent meer risico's.

Mobilisatieschema: Na de tweede of derde kuur met DHAP of VIM worden de stamcellen met hulp van stimulatie met G-CSF geoogst. Als de patiënt gunstig op deze 3 kuren heeft gereageerd (de ziekte van Hodgkin is afgenomen) en transplantatie mogelijk is, volgt intensieve chemotherapie (BEAM= Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Arabinoside en Melfalan).

Non-hodgkinlymfoom. Combinatiechemotherapie en/of radiotherapie leidt bij een aantal patiënten tot genezing. Bij stadium I folliculair non-hodgkinlymfoom is lokale radiotherapie bij de meeste patiënten curatief. Bij de overige folliculaire (laaggradige) vormen is de behandeling vrijwel nooit curatief ondanks het relatief goedaardige langzame klinische beloop. Daarom neemt men vaak een afwachtende houding aan. Bij lokale klachten kan radiotherapie van lymfeklierpakketten of van een vergrote milt werkzaam zijn. De chemotherapie bestaat uit: enkelvoudig toegediende alkylerende stoffen (chloorambucil) of een combinatie van cyclofosfamide, vincristine en predniso(lo)n (CVP-kuur). In de tweede lijn: fludarabine; soms rituximab (gericht tegen het CD20-antigeen op de maligne B-cel) als monotherapie en in combinatie met chemotherapie.

Bij de relatief kwaadaardiger vormen (grootcellige of hooggradige) is er (bij ca. 40%) wel een kans op genezing. Er zal steeds (al in stadium I) intensieve chemotherapie worden gegeven, soms aangevuld met radiotherapie. Een veel gebruikte combinatie is die van cyclofosfamide, doxorubicine, predniso(lo)n en vincristine (CHOP-kuur), bij grootcellig B-cellymfoom de combinatie van CHOP met rituximab (R-CHOP). Bij patiënten jonger dan 65 jaar wordt bij een recidief van een agressief non-hodgkinlymfoom, en verder afhankelijk van het type NHL en de respons op chemotherapie, autologe stamceltransplantatie toegepast na intensieve chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie. Van deze groep patiënten bereikt in tweede instantie alsnog 50% genezing. Bij refractair NHL of recidief na autologe stamceltransplantatie kan een (niet myeloablatieve) allogene stamceltransplantatie volgen.

Mobilisatieschema: IEV (ifosfamide, epirubicine, etoposide), DHAP, ESHAP (etoposide, dexamethason, hoge dosis Ara-C en cisplatine).

Multipel myeloom Voor de oudere patiënt (> 65 j.): eerstelijnsbehandeling: combinatie van melfalan, prednison en thalidomide (MPT). Wanneer de ziekte niet geheel is verdwenen kan thalidomide als onderhoudsbehandeling worden toegepast.

Bij jongere patiënten: autologe stamceltransplantatie na inductie met thalidomide, doxorubicine en dexamethason (TAD), om de hoeveelheid maligne cellen te verminderen, vervolgens oogsten van perifere stamcellen; daarna intensieve therapie met hoge dosis melfalan gevolgd door stamceltransplantatie. Voor beide groepen: thalidomide als onderhoudsbehandeling; profylaxe van osteopenie (intraveneus bisfosfonaat). Als tweede en opvolgende lijnsbehandelingen: lenalidomide/dexamethason of bortezomib/dexamethason. De keuze is mede afhankelijk van de te verwachten bijwerkingen. Thalidomide, gecombineerd met dexamethason, kan men ook als eerste recidiefbehandeling gebruiken wanneer dit niet al in de eerste lijn niet is toegepast. Een alternatief is "niet-myeloablatieve *allogene* stamceltransplantatie". Hierbij wordt een lichtere voorbehandeling gegeven, waardoor het eigen beenmerg niet volledig wordt uitgeschakeld: lichte bestraling al of niet gecombineerd met laag gedoseerde chemotherapie. Hierdoor is de eigen afweer zodanig verzwakt dat een stamceltransplantaat van een geschikte donor kan "aanslaan". Door de verzwakte afweer kunnen de donorstamcellen na transplantatie nestelen in het beenmerg

en daar uitgroeien. Meestal treft men 1 maand na de transplantatie in het bloed vrijwel alleen donorcellen aan.

Mobilisatieschema: In de **Richtlijn plasmacelaandoeningen, 2010** raadt men aan een dubbele hoeveelheid stamcellen te verzamelen, voor een eventuele dubbeltransplantatie of een 2^{de} transplantatie als recidiefbehandeling. De combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en dexamethason (CAD) wordt genoemd, als een effectief en veilig schema om na de eerste fase met TAD, TD of PAD toe te passen; een alternatief is cyclofosfamide 2-4 g/m².

Standaardintensificatie: hoge dosis melfalan 200 mg/m², waarna enkele stamceltransplantatie; indien geen complete respons (CR) of erg goede partiële respons wordt bereikt, overweegt men dubbeltransplantatie. De leeftijdsgrens voor een autologe transplantatie is ongeveer 65 jaar afhankelijk van de conditie van de patiënt.

Stamceltherapie. Bij stamceltransplantatie worden stamcellen die door een hoge dosis chemotherapie en/of radiotherapie zijn vernietigd, vervangen door gezonde exemplaren. De stamcellen komen onder normale omstandigheden in geringe mate in de bloedbaan voor. Door toediening van een combinatie van chemotherapie en groeifactoren als G-CSF (filgrastim, lenograstim), neemt het aantal stamcellen in het beenmerg toe en verhuist (mobiliseert) een aantal stamcellen van beenmerg naar het perifere bloed. De zo ontstane perifere stamcellen kunnen na enkele dagen uit het bloed geogst worden met behulp van leukaferese. Na behandeling met zeer hoge doseringen chemotherapie worden de stamcellen weer aan de patiënt toegediend. De stamcellen zoeken dan zelf het beenmerg op en gaan zich daar nestelen om zo'n twee tot drie weken later te zorgen voor beenmergherstel en bloedvorming. Voordeel van deze perifere bloed stamceltransplantatie (=PBSCT):

- een veel minder belastende ingreep voor de patiënt dan de allogene (stamceldonor) of een beenmerg stamceltransplantatie.
- Allogene (donor) cellen zijn lichaamsvreemd en kunnen afweerreacties veroorzaken (graft-versus-host-disease).

Voordeel van een allogene stamceltransplantatie is daarentegen:

- het graft-versus-tumor effect, waarbij de afweercellen van de donor, de tumorcellen bij de patiënt aanvallen en de resterende kankercellen mee opruimen.
- autologe stamcellen kunnen toch nog kwaadaardige cellen bevatten, waardoor zuivering van het transplantaat nodig kan zijn.

Wanneer het aantal stamcellen in de bloedbaan onvoldoende is, kan een beenmergtransplantatie in aanmerking komen. Voordat de groeifactoren beschikbaar waren, was het slechts mogelijk om stamcellen, nodig voor een transplantatie, uit het beenmerg (onder narcose, door puncties) te halen. Tegenwoordig wordt in plaats van beenmerg meestal gebruik gemaakt van bloed als bron van perifere stamcellen.

Slechte mobiliseerders/mobilisatiefalers.

Bij 5-30% (Moog, 2008²; Rosenbeck, 2010³) van de patiënten lukt het niet om voldoende stamcellen te mobiliseren. In deze overzichtsartikelen was de definitie van slechte mobiliseerders: CD34+-piek in perifere bloed tijdens mobilisatie < 10 cellen/microl of een opbrengst < 2X10⁶ cellen/kg. De CD34+-piek treedt meestal 4-8 dagen op na toediening van G-CSF. Factoren met een negatieve invloed op de mobilisatie: het aantal eerdere cytostaticabehandelingen, eerdere bestraling, de gebruikte cytostatica (eerder gebruik van carmustine, melfalan, fludarabine, lenalidomide geeft een lagere opbrengst), maar ook de leeftijd en het geslacht (bij jongeren en mannen een hogere opbrengst CD34+ cellen).

De CHMP geeft in de EPAR de volgende definitie van slechte mobiliseerders: na een voldoende dosis G-CSF < 10 x 10⁶/l in perifere bloed of een opbrengst < 5 x 10⁶ cellen /kg na 4 aferesedagen.

De fabrikant van plerixafor maakt in het dossier onderscheid tussen 2 groepen slechte mobiliseerders: 'mobilisatiefalers' en 'te voorspellen slechte mobiliseerders'.

De HOVON is gevraagd om een reactie en geeft de voorkeur te praten over 1 groep van patiënten en die te kenmerken als: "mobilisatiefalers", nl. patiënten, waarbij onvoldoende stamcellen worden gemobiliseerd na tenminste 5 dagen G-CSF, gedefinieerd als < 20 CD34+ cellen/ul (in het perifere bloed, bij een leucocytengetal ≥ 2 x 10⁹/l). Voor de andere groep ontbreken operationele, betrouwbare voorspellingparameters. De CFH volgt hierin de HOVON.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

De optimale mobilisatiestrategie is nog onbekend; G-CSF is de gebruikelijke behandeling voor stamcelmobilisatie en is als enige specifiek voor deze toepassing geregistreerd. Bij patiënten bij wie mobilisatie is mislukt, wordt chemotherapie als cyclofosfamide aan G-CSF toegevoegd (Rosenbeck, 2010). Chemotherapie waarvan is aangetoond dat deze de opbrengst CD34+ cellen verhoogt: met name cyclofosfamide, IEV (ifosfamide, epirubicine, etoposide). Een andere optie voor deze mobilisatiefalers is verhoging van de dosering G-CSF van 10 naar 15 microg/kg. Dit valt echter buiten de in Nederland voor deze indicatie geregistreerde dosering van G-CSF en is verder niet uitgewerkt.⁴ Omdat chemotherapie die als mobilisatietherapie wordt gebruikt niet tussen de verschillende landen is gestandaardiseerd, kan het volgens de fabrikant in de praktijk niet als vergelijkende behandeling tegen plerixafor worden afgezet. Plerixafor + G-CSF is in het dossier daarom vergeleken met placebo + G-CSF alleen.

Het is de vraag of de door de fabrikant gemaakte vergelijking met placebo wel een terechte vergelijking is, ook in het licht van wat de EMA-richtlijnen melden. Volgens de richtlijnen van de EMA⁵ over mobilisatie van autologe stamcellen is de standaardbehandeling of alleen G-CSF, of een chemotherapie mobilisatieprogramma of een combinatie van beide. Vanwege onduidelijkheid over het optimale doseringsregime voor de standaardbehandeling, kan het nodig zijn dat meer dan 1 actieve controlearm wordt opgenomen. In de recente HOVON-richtlijn en op de site van de NVvH, 2009 voor multipel myeloom wordt de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en dexamethason (CAD) genoemd, als een effectief en veilig mobilisatieschema met als alternatief cyclofosfamide. Voor lymfoom wordt als chemotherapie een combinatie van dexamethason, cytarabine en cisplatinum toegepast (DHAP). Zie tabel 1a.

Conclusie: De vergelijkende behandeling is G-CSF in combinatie met chemotherapie (m.n. cyclofosfamide).

Tabel 1a: mobilisatietherapie

behandeling	bron	dosering
Plerixafor + G-CSF	Fase III studies	0,24 mg/kg/dag dag 4-7 + 10 microg/kg/dag dag 1-7
cyclofosfamide, doxorubicine dexamethason (CAD) (plus G-CSF)	HOVON-richtlijn, 2010 en de site van de NVvH, 2009 voor multipel myeloom	1 g/m ² dag 1 15 mg/m ² dag 1-4 40 mg dag 1-4 10 microg/kg/dag gedurende 10 dagen
Cyclofosfamide (plus G-CSF)	HOVON-richtlijn, 2010 en de site van de NVvH, 2009 voor multipel myeloom	2-4 g/m ² dag 1 5- 10microg/kg gedurende 10 dagen
Ifosfamide Etoposide Methotrexaat (VIM) plus G-CSF	site van de NVvH, 2009 voor hodgkin- lymfoom*	3000mg/m ² IV Dag 1 - 3 200mg/m ² IV Dag 1 - 3 5 -10 microg/kg/dag gedurende 10 dagen
Cisplatine Cytarabine (=AraC) Dexamethason (DHAP) Plus G-CSF	site van de NVvH, 2009 voor hodgkin- lymfoom*	100 mg/m ² i.v. dag 1 2 g/m ² i.v./12 uur dag 2 40 mg dag 1-4 5-10 microg/kg/dag gedurende 10 dagen

* <http://www.hematologienederland.nl/hodgkin-lymfoom>

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 30 maart 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields]) OR ("multiple

myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "myeloma"[All Fields] AND ("stem cell mobilisation"[All Fields] OR "hematopoietic stem cell mobilization"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "mobilization"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell mobilization"[All Fields] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "mobilization"[All Fields]) OR "stem cell mobilization"[All Fields]) AND plerixafor[All Fields]

Er werden relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren: Micallef, 2009; Duarte, 2010, Fowler, 2009.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopt et (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
DiPersio, 2009a ⁶ St3101	Fase III RCT (A2)	298	NHL	Plerixafor ^a placebo	1 jaar	≥5×10 ⁶ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen	Exclusies **
DiPersio, 2009b ⁷ St3102	Fase III RCT (A2)	302	MM	Plerixafor ^a placebo	1 jaar	≥6×10 ⁶ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen	Exclusies **
Calandra, 2008 ⁸ CUP001	Open label (C) Compassionate use programma in VS; Genzyme data	115	MM, HL en NHL	Plerixafor ^c	divers	≥2×10 ⁶ CD34+ cellen/kg -transplantatie	
Fowler, 2009 ⁹	Open label (C) Compassionate use programma in VS	16	MM, HL en NHL	Plerixafor ^c		≥2×10 ⁶ CD34+ cellen/kg	
Duarte, 2010 ¹⁰	Open label (C) Europees compassionate use programma	56	MM, HL en NHL	Plerixafor ^b	6 mnd	≥2×10 ⁶ CD34+ cellen/kg	
Micallef, 2009 ¹¹	Open label (C) vervolg van 3101 bij mobilisatiefalers	62	NHL	Plerixafor ^a	1 jaar	≥2×10 ⁶ CD34+ cellen/kg	
Narayanasa mi, 2001 ¹²	Prospectieve gerandomiseerde studie	43	lymfoom	Cyclofosfamide + G-CSF	> 2 jaar	CD34+ cellen/kg	
Pavone, 2002 ¹³	Prospectieve gerandomiseerde studie	72	NHL	Cyclofosfamide + G-CSF DHAP+G-CSF	-	Gemidd CD34+ cellen/kg	
Milone, 2003 ¹⁴	Prospectieve gerandomiseerde studie	52	lymfoom	Cyclofosfamide 4 g/m ² + G-CSF G-CSF	-	≥5×10 ⁶ CD34+ cellen/kg	

^a patiënten werden (in beide armen) behandeld met een ochtenddosis G-CSF 10 µg/kg/dag gedurende max 7 dagen. Hieraan werd vanaf dag 4 avonds plerixafor 0,24 mg/kg/dag of een placebo toegediend gedurende max 4 dagen of totdat ≥5×10⁶ CD34+ cellen/kg waren verzameld. 10-11 uur na toediening van plerixafor/placebo vond aferese plaats en toediening van de ochtenddosis G-CSF.

^b patiënten werden behandeld met een ochtenddosis G-CSF 10 µg/kg/dag. Hieraan werd vanaf dag 4 avonds plerixafor 0,24 mg/kg/dag of een placebo toegediend totdat voldoende (≥2×10⁶) CD34+ cellen/kg waren verzameld of dat de onderzoeker besloot dat de mobilisatie faalde.

^c patiënten werden behandeld met een ochtenddosis G-CSF 5-16 µg/kg/dag. Hieraan werd vanaf dag 4 avonds plerixafor 0,24 mg/kg/dag of een placebo toegediend totdat voldoende (≥2×10⁶) CD34+ cellen/kg waren verzameld of dat de onderzoeker besloot dat de mobilisatie faalde.

** zie onder extrapolatie

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Flomenberg, 2005 ¹⁵ (studie 2101)	Afgaan op fase III studies. Dit is een openlabel, fase II met plerixafor, slechts 23 patiënten en niet gericht op slechte

	mobiliseerders
Alegre, 1997 ¹⁶	Geen goede vergelijking. Dit is een open label studie, cyclofosfamide + G-CSF is vergeleken met G-CSF + GM-CSF; GM-CSF is bovendien niet in Nederland in de handel
Dazzi, 2000 ¹⁷	Geen goede vergelijking. Dit is een gerandomiseerde studie, cyclofosfamide + G-CSF 5 microg/kg/dag is vergeleken met een andere dosering G-CSF 10 microg/kg/dag.
Desikan, 1998 ¹⁸	Geen goede vergelijking. Dit is een gerandomiseerde studie, cyclofosfamide + G-CSF 5 microg/kg/dag is vergeleken met een andere dosering G-CSF 16 microg/kg/dag.
Stewart, 1999 ¹⁹	Geen goede vergelijking. Dit is een open label studie, zonder randomisatie, waardoor er tussen de armen grote verschillen zijn, o.a. in indicatie en man-vrouw verhouding
Koc, 2000 ²⁰	Geen goede vergelijking. Dit is een cross-over studie, cyclofosfamide + G-CSF vergeleken met G-CSF + GM-CSF; GM-CSF is bovendien niet in Nederland in de handel
Pusic, 2008 ²¹	Geen goede vergelijking. Dit is een retrospectieve studie van patiënten uit 1 ziekenhuis, zonder randomisatie, waardoor patiëntenselectie waarschijnlijk is. Chemotherapie-arm bevat verschillende type behandelingen
Dugan, 2009 ²²	Dit is een open label studie, zonder randomisatie, en niet gericht op mobilisatiefalers, met uitzondering van 1 patiënt in cohort C.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
-EPAR Mozobil ²³	EMA, Londen
-SPC Mozobil ²⁴	
-HOVON richtlijn myeloom ²⁵	HOVON

1. 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van plerixafor is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

1.a. 3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De richtlijn van de EMA²⁶ over mobilisatie van autologe stamcellen geeft als primaire eindpunten van fase III studies: aantal patiënten dat wordt getransplanteerd en het aantal dat succesvol wordt getransplanteerd, evenals een geschikte marker voor toxiciteit. Secondaire eindpunten zijn: patiënten met ernstige bijwerkingen (infecties, bloedingen, dagen op IC), tijd tot ANC (Absolute Neutrophil Count) $> 0,5 \times 10^9/l$ en trombocyten >20 en $> 50 \times 10^9/l$. Een biomarker als $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg wordt in de richtlijnen beschouwd als ondersteunend bewijs van werkzaamheid. Onderzoek met een nieuw cytokine wordt met name zinvol geacht bij een populatie patiënten bij wie eerdere mobilisatie heeft gefaald. Onder bepaalde omstandigheden is het ook mogelijk een populatie met een a priori bestaand risico op slechte mobilisatie of met risico op falen van mobilisatie (door leeftijd, voorbehandeling) te definiëren. Lange termijn eindpunten, gericht op de zuiverheid van de stamcellen en veiligheid: ziektevrije overleving, relapsvrije overleving, algehele overleving (overall survival, OS), stimulatie van (pre)neoplastische klonen, lange termijn effect op beenmergfunctie.

In de EMA richtlijnen over de evaluatie van antikankermiddelen²⁷ komt naar voren dat bij de beoordeling van een middel als onderdeel van hematopoëtische stamceltransplantatie met een naar verwachting minder of gelijk toxisch effect een non-inferiority studie gericht op Event Free Survival (EFS) of Progressie vrije overleving (PFS) een acceptabel primair eindpunt is.

De fase III studies van plerixafor voldoen niet goed aan deze richtlijnen: ze zijn niet gericht op een populatie patiënten bij wie eerdere mobilisatie heeft gefaald, en leggen meer de nadruk op de biomarker, het meten van een optimaal aantal of voldoende CD 34+ cellen. Het aantal CD34+ voorlopercellen in de met afereze verzamelde stamcellen is een surrogaatmarker voor het aantal pluripotente hematopoëtische stamcellen en is de beste voorspeller voor een goede polymorfonucleaire (PMN) en 'platelet' (PLT) engraftment.

Tabel 4. Gunstige effecten van plerixafor en placebo, ter mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met een non-hodgkinlymfoom [DiPersio, 2009a]

	Plerixafor* (n = 150)	placebo (n = 148)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Patiënten met $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen (%)	59	20	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten**</i>			
Patiënten met $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen (%)	87	47	< 0,001
Patiënten met $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen EN succesvolle PMN en PLT engraftment (%)	84	43	< 0,001
Patiënten die transplantatie ondergingen (%)	90	55	-
OS na 12 maanden (%)	88	87	-

- niet weergegeven

OS= overall survival

* plerixafor 0,24 mg/kg/dag gedurende max. 4 dagen of totdat de optimale opbrengst was bereikt. Patiënten kregen elke ochtend gedurende max. 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor/placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de afereze een dosis G-CSF van 10 microg/kg.

** patiënten die werden getransplanteerd kregen 5,4 resp. $3,9 \times 10^6$ cellen/kg in resp. de plerixafor en de placebo-arm. Er waren hier geen verschillen in engraftment tussen plerixafor en placebo.

Tabel 5. Gunstige effecten van plerixafor en placebo, toegevoegd aan G-CSF ter mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met een multipel myeloom [DiPersio, 2009b]

	plerixafor* (n = 148)	placebo (n = 154)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Patiënten met $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen (%)	72	34	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			

Patiënten met $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen (%)	95	51	< 0,001
Patiënten met $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg in ≤ 4 aferesedagen EN succesvolle PMN en PLT engraftment (%)	95	88	0,031
Patiënten die transplantatie ondergingen (%)	96	88	-
OS na 12 maanden (%)	96	95	

* plerixafor 0,24 mg/kg/dag gedurende max 4 dagen of totdat de optimale opbrengst was bereikt. Patiënten kregen elke ochtend gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor/placebo, en elke ochtend voorafgaand aan de afereze een dosis G-CSF van 10 mg/kg.

Tabel 6. Gunstige effecten van plerixafor bij mobilisatiefalers in Europees compassionate use onderzoek bij patiënten met lymfoom en multipel myeloom; resp. in rescue patiënten met non-hodgkin lymfoom.

	studie Duarte, 2010 ^a			studie Micaleff, 2009 ^d		
	totaal (n = 56)	Bij lymfoom (n = 24)	Bij myeloom (n = 32)	totaal (n = 62)	Na falen van G-CSF (n = 52)	Na falen van G- CSF + plerixafor (n = 52)
primaire uitkomstmaat						
$\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg (%)	75	63	84	60	63	40
secundaire uitkomstmaten						
Mediaan aantal CD34+ cellen $\times 10^6$ /kg	2,6	2,3	2,8	2,4	2,9	1,3
(%) getransplanteerd ^b	63	67	59	84	89	60

^a Europees compassionate use onderzoek bij 24 eerdere mobilisatiefalers met lymfoom (waarvan 2 met de ziekte van Hodgkin) en 32 met multipel myeloom, die bij een eerdere poging tot mobilisatie $< 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg verkregen of die niet kwamen tot een afereze omdat het aantal CD34+ cellen in het perifere bloed < 10 /microl was. In de anamnese waren er per patiënt gemiddeld 1,3 mislukte mobilisaties; de vorige mobilisatietherapie was bij 59% chemotherapie + G-CSF geweest en bij 38% G-CSF alleen. Deze verschillen in de eerdere mobilisatie maakten voor het succespercentage geen verschil.

^b bij de studie van Duarte op het moment van analyse; bijna de helft van de niet getransplanteerde patiënten stond nog op een wachtlijst. Bij beide studies zijn er ook voorlopercellen van eerdere mobilisaties gebruikt.

^d betreft de rescue patiënten van studie 3101 met non-hodgkin lymfoom bij wie onvoldoende CD34+-cellen ($< 0,8 \times 10^6$ na 2 dagen of $< 2 \times 10^6$ na 4 dagen) konden worden gemobiliseerd

Tabel 6a. Gunstige effecten van plerixafor bij mobilisatiefalers in Amerikaans compassionate use onderzoek bij patiënten met lymfoom en multipel myeloom.

	studie Calandra, 2008 ^a				studie Fowler, 2009 ^d		
	totaal (n = 115)	Bij NHL (n = 63)	Bij HL (n = 17)	Bij MM (n = 35)	totaal (n = 20)	NHL (n = 10)	MM (n = 6)
primaire uitkomstmaat							
$\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg (%)	>66	60	77	71	85		
-na alleen cytokines*	-	56	78	64			
-na chemotherapie** (+ cytokines)	-	66	75	75			
secundaire uitkomstmaten							
Gemidd./mediaan aantal CD34+ cellen $\times 10^6$ /kg	3,5	3,0	4,5	4,4	3,8		
-na alleen cytokines*	-	2,8	3,2	4,6	3,7		
-na chemotherapie** (+ cytokines)	-	3,2	4,0	4,4	4,0		
(%) getransplanteerd ^b	76	71	88	77	81	90	67
-na alleen cytokines*	-	73	78	54			
-na chemotherapie** (+ cytokines)	-	66	100	88			

NHL non-hodgkinlymfoom HL hodgkinlymfoom MM multipel myeloom

-geen gegevens * in de publicatie van Calandra wordt geen definitie gegeven van de cytokines en evenmin de dosering, onduidelijk is of ook andere mobilisatietherapie dan G-CSF is bedoeld.

** in de publicatie van Calandra wordt geen overzicht gegeven van de eerder gegeven chemotherapie ter mobilisatie, en evenmin de dosering; onduidelijk is daarom of hiermee met name cyclofosfamide worden bedoeld

^a Amerikaans compassionate use onderzoek bij 63 mobilisatiefalers met non-hodgkinlymfoom (NHL), 17 met de ziekte van Hodgkin, en 35 met multipel myeloom (MM), die bij een eerdere poging tot mobilisatie onvoldoende (dit is in de publicatie niet gespecificeerd) CD34+ cellen/kg verkregen of die niet kwamen tot een aferese (dit is evenmin gespecificeerd). De vorige mobilisatietherapie was bij 53% van de patiënten chemotherapie (+ G-CSF) geweest en bij 47% alleen G-CSF. Bij MM lijken de resultaten beter na eerdere behandeling met chemotherapie + G-CSF beter vergeleken met G-CSF alleen, met name als wordt gekeken naar het % getransplanteerd. Na transplantatie was de mediane tijd tot engraftment 11 dagen (neutrofielen) en 18 dagen (trombocyten); dit is vergelijkbaar met eerdere behandeling.

^b van de patiënten geschikt voor transplantatie zijn bij de meesten ook cellen van eerdere mobilisaties gebruikt.

^c Amerikaans compassionate use onderzoek bij mobilisatiefalers, die bij een eerdere poging tot mobilisatie onvoldoende (dit is in de publicatie niet gespecificeerd) CD34+ cellen/kg verkregen of die niet kwamen tot een aferese (dit is evenmin gespecificeerd). De opzet en dosering van dit onderzoek is vergelijkbaar met dat van Calandra, 2008.

Evidentie. In twee gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-onderzoeken (tabel 4 en 5) kregen patiënten met een non-hodgkin lymfoom of multipel myeloom elke avond voorafgaand aan de aferese een dosis plerixafor of placebo toegediend. Deze medicatie werd toegevoegd aan behandeling met 10 µg/kg/dag G-CSF, die elke ochtend voorafgaand aan de aferese en gedurende 4 dagen vóór de eerste dosis plerixafor of placebo werd gegeven. Belangrijke uitkomstmaten waren het percentage patiënten met optimale (5 of 6×10^6 cellen/kg) en met minimale (2×10^6 cellen/kg) aantallen CD34+-cellen/kg binnen een bepaald aantal dagen, evenals samengestelde eindpunten, waarin ook succesvolle engraftment is opgenomen, zie tabel 4 en 5. Op alle primaire en belangrijke secundaire eindpunten scoorde plerixafor statistisch significant beter dan placebo. Het mediane aantal dagen nodig om in de studie bij non-hodgkinlymfoom het optimale aantal (5×10^6 cellen/kg) te verkrijgen was 3 dagen in de plerixafor-groep vergeleken met >4 dagen op placebo (in de placebogroep had 80% het optimale aantal cellen na 4 afereses nog niet bereikt; $p < 0,001$). Het mediane aantal dagen nodig om in de studie bij multiple myeloom het optimale aantal (6×10^6 cellen/kg) te verkrijgen was 1 dag in de plerixafor-groep vergeleken met 4 dagen op placebo ($p < 0,001$). De onderzoeker bepaalde de hoeveelheid hematopoëtische stamcellen die voor elke transplantatie werd gebruikt. Niet alle verzamelde cellen werden getransplanteerd. Mediaan werden in de studie bij non-hodgkinlymfoom in de plerixafor-arm $5,4 \times 10^6$ cellen/kg cellen getransplanteerd vergeleken met $3,9 \times 10^6$ cellen/kg cellen in de placebogroep. In de studie bij multiple myeloom was dit resp. voor plerixafor en placebo gemiddeld $5,4$ en $4,4 \times 10^6$ cellen/kg cellen. Deze verschillen in getransplanteerde cellen maakten geen verschil voor de transplantatie-uitkomsten; deze waren in de plerixafor- en de placebogroep vergelijkbaar. Voor getransplanteerde patiënten die deelnamen aan de fase III-onderzoeken was de mediane tijd tot het engraftment van neutrofiële granulocyten 10-11 dagen, de mediane tijd tot het aanslaan van bloedplaatjes 18-20 dagen. Ook de duurzaamheid van het transplantaat (maximaal 12 maanden na de transplantatie) was vergelijkbaar. Ook verbeterde plerixafor vergeleken met placebo niet de overleving (na een vervolgduur van 1 jaar).

Deze resultaten gaan over een eerste mobilisatie en niet over de geregistreerde indicatie bij slechte mobiliseerders.

Eerdere mobilisatiefalers

De uitkomsten van de vervolgstudies met rescuepatiënten uit de fase III studies 3101 en 3102 en die van de compassionate use studies geven een indicatie van het effect van toepassing bij patiënten bij wie een eerste mobilisatie niet is gelukt.

Rescuepatiënten uit fase III studies

62 patiënten uit onderzoek 3101 met non-hodgkin lymfoom en bij wie onvoldoende CD34+-cellen ($< 0,8 \times 10^6$ na 2 dagen of $< 2 \times 10^6$ na 4 dagen) konden worden gemobiliseerd kregen een open-label rescuebehandeling met plerixafor + G-CSF (Micaleff, 2009)²⁸. Het betrof 10 (van de 11) patiënten in de arm met plerixafor en 52 (van de 57) patiënten in de placebo arm). Bij 55% (34 van de 62) van deze patiënten werden $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol: dit was bij 40 % in de groep die ook al in de eerste mobilisatie met plerixafor was behandeld en bij 63% van de patiënten uit de placebogroep.

In studie 3102 bij patiënten met multipel myeloom werden maar 7 patiënten (van de 25) ingesloten voor de rescuebehandeling; allen waren afkomstig uit de placeboarm. Bij 100% (7 van de 7) van deze patiënten werden $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+-cellen gemobiliseerd en was engraftment succesvol. Bij 4 van de 7 patiënten betrof het een tandemtransplantatie.

Compassionate use onderzoek bij mobilisatiefalers

In het Europese compassionate use onderzoek (Duarte, 2010) werd bij 75% van de patiënten het primaire eindpunt bereikt van tenminste 2×10^6 cellen/kg, waarbij het succes bij patiënten met MM iets hoger was dan bij lymfoom; zie tabel 6. Het aantal mislukte mobilisaties in het verleden maakte geen verschil voor de uitkomst en evenmin of de eerdere mobilisaties waren uitgevoerd met G-CSF alleen of G-CSF in combinatie met chemotherapie. Bij de getransplanteerde patiënten was de engraftment 100%; de mediane tijd tot het engraftment van neutrofiële granulocyten was 12 dagen, de mediane tijd tot het aanslaan van bloedplaatjes 15 dagen. Tijdens de follow-up van 6 maanden stierven 3 patiënten.

In het Amerikaanse compassionate use onderzoek komt een vergelijkbaar beeld naar voren. Wel lijkt bij patiënten met MM het succespercentage na eerdere behandeling met chemotherapie + G-CSF hoger vergeleken met G-CSF alleen, met name als wordt gekeken naar het percentage dat uiteindelijk wordt getransplanteerd. Na transplantatie was de mediane tijd tot engraftment 11 dagen (neutrofielen) en 18 dagen (trombocyten); dit lijkt vergelijkbaar met behandeling in de eerste lijn.

In een andere niet gecontroleerde studie (Tricot, 2009²⁹) was de werkzaamheid van plerixafor gemeten als tenminste 2×10^6 cellen/kg bij eerdere mobilisatiefalers 70% en 80% bij voorspelde slechte mobiliseerders. Ook in andere, niet gecontroleerde, praktijkgerichte studies^{30 31} bij mobilisatiefalers komt naar voren dat toevoeging van plerixafor aan G-CSF en chemotherapie zinvol kan zijn.

Extrapolatie. Opvallend is dat in beide studies van DiPersio, 2009 het percentage slechte/mislukte mobilisaties, gedefinieerd als een opbrengst van $< 2 \times 10^6$ cellen/kg, in de placebo-arm veel groter is (53% en 51%) dan het percentage van 5-30% dat meestal in de literatuur wordt vermeld bij een eerste mobilisatie. In deze studie gaan het niet om met veel chemotherapie voorbehandelde patiënten, waardoor de lage opbrengst verklaard kan worden. Deels kan de lage placeborespons mogelijk worden toegeschreven aan de iets hogere gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten dan in andere studies. In de EPAR wordt erop gewezen dat in de studie alle patiënten aferese ondergingen en dat niet vooraf is gecontroleerd op het aantal CD24+ cellen in het bloed, hetgeen wel de beste indicator is voor de celopbrengst van een aferese.

-In beide RCT's betrof het patiënten met NHL en MM voor een eerstelijns mobilisatie en waren patiënten met een autologe of allogene transplantaties in de anamnese uitgesloten evenals patiënten bij wie eerdere mobilisatie van stamcellen niet was gelukt. De uitkomsten van de RCT's zijn daarom in eerste instantie niet van toepassing op patiënten in de geregistreerde indicatie 'waarbij de hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren'.

-Het effect van toevoeging van plerixafor aan G-CSF is in gecontroleerd onderzoek alleen vergeleken met placebo en niet met de in Nederlandse mobilisatieschema's gebruikelijke chemotherapie. In tabel 8, 8a, 8b is een poging gedaan tot een indirecte vergelijking. Voor de vergelijking zijn studies geselecteerd, waarin de dosering G-CSF in beide armen dezelfde was, bij voorkeur 10 microg/kg/dag zoals in de studies met plerixafor. De studies verschillen in patiëntenpopulatie, gebruikte doseringsschema's, grenswaarde van CD34+ cellen in perifere bloed om aferese te starten, en in het aantal afereses; zie tabel 8. Verder is in het primaire eindpunt van de fase III-studies met plerixafor al het aantal aferesedagen opgenomen. In de studies waarin het effect van chemotherapie wordt vergeleken met dat van placebo toegevoegd aan G-CSF, is daarentegen het totale aantal of het mediane aantal verkregen CD34+ cellen veelal het primaire eindpunt, onafhankelijk van de duur van de aferese. Als eindpunt om te vergelijken kan daarom alleen worden afgegaan op het mediane aantal CD34+ voorlopercellen/kg van alle patiënten die aferese ondergingen, dat in de meeste studies als eindpunt is weergegeven. Dit wordt in het algemeen gezien als een surrogaatmarker voor het aantal pluripotente hematopoëtische stamcellen en is een voorspeller voor een goede engraftment. Een indirecte vergelijking blijkt niet mogelijk omdat er te veel verschillen zijn in populaties, primair eindpunt en studie-opzet. Verschillen in populaties betreffen verschillen in patiëntkarakteristieken, het aantal eerdere lijnen met chemotherapie, het aantal (mogelijke) afereses en de gehanteerde definities voor succes en falen. Andere variabelen in studies waarin het effect van chemotherapie wordt vergeleken met dat van placebo toegevoegd aan G-CSF en die van invloed kunnen zijn op de uitkomst: andere aferesetechniek/apparatuur of een ander doseringsregime. In de studie van Saughnessy, 2010³² is een indirecte, retrospectieve vergelijking gemaakt van plerixafor + G-CSF en cyclofosfamide + G-CSF als primaire mobilisatie; hierin waren de mediane CD34+cel opbrengsten vergelijkbaar.

Tabel 8. Patiëntkenmerken klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Leeftijd	%	Eerder	Gemid.eerdere	Aantal	dosis G-CSF (
----------	---	--------	---------------	--------	---------------

	<i>gemidd (jaar)</i>	<i>man</i>	<i>radiothe- rapie (%)</i>	<i>lijnen chemo</i>	<i>afereses</i>	<i>microg/kg/dag)</i>
DiPersio, 2009a	57	68	18%	-	1-4	10
Narayanasami, 2001	43	62	-	2-4	1-3	10
Milone, 2003	37;44* 44;50	53;35 86;78	- -	≤2 >2	- -	10
Pavone, 2002	37	40	-	1-2	1-3	5
DiPersio, 2009b	58	68	28	-	1-4	10
Holowiecki, 2000 ³³	40	60	50	9	3-5	10
Duarte, 2010	60	52	-	2,6	2**	10
Calandra, 2008	56	68	-	-	-	10
Fowler, 2009	58	75	-	2	1-3	10

- niet weergegeven in studie
* de leeftijden van de resp. armen zijn apart weergegeven. Er zijn relatief grote verschillen in de gemiddelde leeftijden van de verschillende armen.
** mediaan

Tabel 8a. Gunstige effecten van plerixafor, cyclofosfamide en DHAP toegevoegd aan G-CSF ter mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met lymfoom

	<i>Interventie en controle</i>	<i>Patiënten aantallen</i>	<i>Mediaan aantal CD34+ cellen/kg (x 10⁶)</i>	<i>p</i>
DiPersio, 2009a	Plerixafor + G-CSF Placebo + G-CSF	150 148	5,7 2,0	-
Narayanasami, 2001 ^a	Cyclofosfamide 5 g/m ² + G-CSF G-CSF	24 22	7,2 2,5	0,004
Milone, 2003 ^b	Cyclofosfamide 4 g/m ² + G-CSF G-CSF	26 26	6,8 5,4	>0,09*
Pavone, 2002 ^d	DHAP + G-CSF Cyclofosfamide + G-CSF	38 34	5,9 7,1	ns

- niet weergegeven in studie ns niet significant

^a De studie Narayanasami, 2001 betref patiënten met refractair lymfoom (70% non-hodgkinlymfoom). Cyclofosfamide 5 g/m² werd toegevoegd aan behandeling met G-CSF 10 microg/kg. In deze studie waren ≤ 3 aferesedagen, vergeleken met ≤ 4 aferesedagen in de studie van DiPersio. Het significante verschil in CD34+ cellen zag men niet terug in klinische eindpunten als de tijd tot engraftment. Er was ook geen verschil in klinische eindpunten als de tijd tot engraftment en evenmin in OS of PVO na 21 maanden.

^b De studie van Milone, 2003 betref patiënten met lymfoom (hodgkin- en non-hodgkinlymfoom). Het betref bij alle patiënten de eerste poging tot stamcelmobilisatie. Cyclofosfamide 4 g/m² (dag 1) werd toegevoegd aan behandeling met G-CSF 10 microg/kg (vanaf dag 4). Fluconazol en ciprofloxacine werden als profylaxe tegen infecties gegeven. Leukaferese werd gestart bij >20 x10⁶ CD34+ cellen/l in het perifere bloed.

* de leeftijd was in de arm met alleen G-CSF lager dan in de arm gecombineerd met cyclofosfamide. In de discussie van de studie wordt vermeld dat na correctie voor leeftijd de mobilisatie met cyclofosfamide wel beter was dan bij G-CSF alleen; cijfers worden hiervoor niet gegeven. Verder was ook het percentage mannen in de arm met alleen G-CSF groter dan in de combinatie. Ook blijkt de combinatie met cyclofosfamide alleen statistisch significant werkzamer -vergeleken met G-CSF alleen- bij patiënten voorbehandeld met meer dan 2 lijnen chemotherapie; bij deze groep patiënten was er geen succesvolle mobilisatie met alleen G-CSF.

^d De studie Pavone, 2002 betref patiënten met hodgkinlymfoom. In één arm werd cyclofosfamide 5 g/m² werd toegevoegd aan behandeling met G-CSF 5 microg/kg/dag. In de andere arm werd DHAP toegevoegd: cisplatine 100 mg/m², cytosine arabinoside 2 pulsdoses van 2 g/m² en dexamethason 40 mg. In deze studie zijn tot 3 aferesedagen gebruikt, vergeleken met ≤ 4 aferesedagen in de studie van DiPersio. Er was ook geen verschil in klinische eindpunten als de tijd tot engraftment.

Tabel 8b. Gunstige effecten van plerixafor, cyclofosfamide toegevoegd aan G-CSF ter mobilisatie van CD34+-cellen bij patiënten met o.a. multipel myeloom

	<i>Interventie en controle)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>Mediaan aantal</i>	<i>p</i>
--	---------------------------------	------------------	-----------------------	----------

		aantallen	CD34+ cellen/kg ($\times 10^6$)	
DiPersio, 2009b	plerixafor + G-CSF	148	11	-
	placebo + G-CSF	154	6,2	
Holowiecki, 2000 ^a	IVE + G-CSF	20	4,8	0,005
	cyclofosfamide + G-CSF	20	1,3	

- niet weergegeven in studie

^a In de studie Holowiecki, 2000 zijn retrospectief 2 groepen vergelijkbare patiënten met elkaar vergeleken: Een groep op IVE + G-CSF: ifosfamide 3 g/m² op dag 1-3, etoposide 200 mg/m² op dag 1-3, epirubicine 50 mg/m² op dag 1 en G-CSF 10 microg/kg vanaf dag 5. Een controlegroep op cyclofosfamide 4 g/m² + G-CSF 10 microg/kg vanaf dag 5. In elke groep waren er 9 met multipel myeloom, 7 met hodgkinlymfoom en 4 met non-hodgkinlymfoom. Het gaat om zwaar voorbehandelde patiënten (1-24 kuren chemotherapie) waarvan de meeste met alkylerende middelen. Cellen werden geoogst 13 dagen na IVE mobilisatie en 11 dagen na cyclofosfamide-gebruik. In beide groepen waren evenveel afereses. In deze studie ging het om andere patiënten dan in de studie van DiPersio. Er waren 3-5 aferesedagen, vergeleken met ≤ 4 aferesedagen in de studie van DiPersio.

Mobilisatiefalers

De werkzaamheid van plerixafor is bij slechte mobiliseerders niet onderzocht in gecontroleerd onderzoek. Ook ontbreken in de open onderzoeken bij mobilisatiefalers een vergelijkende arm om zo een vergelijking met chemotherapie of cyclofosfamide te kunnen maken. Ook van combinatie van G-CSF met chemotherapie en met cyclofosfamide zijn er meldingen van succesvolle mobilisatie nadat eerder G-CSF alleen of G-CSF in combinatie met cyclofosfamide heeft gefaald.

-Een tekortkoming van de vervolgstudies van studie 3101 en 3102 (DiPersio, 2009 a en b; de uitkomsten van de rescuepatiënten) is dat niet alle mislukte mobilisaties in de studies zijn ingesloten. De reden hiervoor wordt in de beschrijving van de studies niet aangegeven en evenmin is er een toelichting op de gemaakte keuze gegeven. Een gedeeltelijke verklaring is dat 'mislukte mobilisaties' ($< 2 \times 10^6$ cellen/kg na 4 dagen aferese) in een aantal gevallen toch hebben geleid tot transplantaties met name bij non hodgkinlymfoom (dit gold voor 3% in de plerixafor arm en 8% in de placeboarm); zie tabel 4.

- Een probleem bij de interpretatie van het percentage transplantaties in de onderzoeken met mobilisatiefalers is dat in veel gevallen ook cellen van eerdere mobilisaties zijn gebruikt.

-Uit het Europese compassionate use programma (Duarte, 2010) is onduidelijk of de 75% die het minimale aantal CD34+ voorlopercellen heeft bereikt, ook daadwerkelijk succesvol worden getransplanteerd.

-In de publicatie van de Amerikaanse compassionate use onderzoek wordt geen duidelijke definitie van mobilisatiefalers gegeven. Veel gegevens die van belang zijn voor het type patiënten (als het aantal eerder chemo's) ontbreken in deze publicatie; zie tabel 8. Ook ontbreekt een specificatie van de cytokines (die eerder zijn gegeven) en hun dosering en is onduidelijk of ook andere cytokinen dan G-CSF worden bedoeld. Verder is onduidelijk welke chemotherapie eerder is gegeven ter mobilisatie; onduidelijk is daarom of dit met name cyclofosfamide is geweest.

-Opvallend is dat in de compassionate use onderzoek in de eerdere mobilisatietherapie bij ongeveer evenveel tot meer patiënten chemotherapie (+ G-CSF) was gebruikt dan alleen G-CSF.

-Verder: Er is geen specifiek onderzoek van plerixafor bij patiënten met risicofactoren voor slechte mobilisatie, en evenmin bij patiënten met een uitgebreide voorbehandeling. In de beide studies van DiPersio waren alleen patiënten in een eerste of tweede volledige of gedeeltelijke remissie ingesloten. Verder is er geen onderzoek gericht op patiënten met autologe of allogene transplantaties in de anamnese.

Conclusie. Toevoegen van plerixafor aan het mobilisatieschema met G-CSF geeft een hogere opbrengst aan CD34+ cellen gedurende minder leukaferesedagen bij patiënten met NHL en MM in een eerste poging tot stamcelmobilisatie (eerste lijn) vergeleken met toevoeging van placebo aan G-CSF. Hoe het effect van plerixafor zich verhoudt tot dat van de in Nederland bij mobilisatieschema's gebruikelijke chemotherapie is onduidelijk. Vanuit open onderzoek is aannemelijk gemaakt dat toepassing van plerixafor in de tweede lijn een gunstig effect heeft als als een eerste mobilisatie (met alleen G-CSF, maar ook na combinatie van chemotherapie met G-CSF) niet is gelukt. Of de opbrengst aan CD34+ cellen met plerixafor (in de tweede lijn) ook groter is dan de combinatie van G-CSF met de gebruikelijke chemotherapie is onduidelijk. Specifiek onderzoek van plerixafor bij patiënten met goed gedefinieerde risicofactoren voor slechte mobilisatie (zoals een uitgebreide voorbehandeling) ontbreekt.

1.b. 3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van plerixafor en vergeleken behandelingen

	<i>plerixafor</i> *	<i>cyclofosfamide</i>
meest frequent	Zeer vaak (> 10%): diarree, misselijkheid, reacties op de injectie- en infusieplaats.	misselijkheid en braken, m.n. na toediening van hoge enkelvoudige doses. Daarnaast anorexie, diarree, obstipatie en stomatitis.
ernstig	Allergische reacties (periorbitale zwelling, dyspnoe of hypoxie). Verder is gemeld: myocardinfarct, hyperleukocytose, vasovagale reactie (orthostatische hypotensie en/of syncope).	Beenmergdepressie: afname leukocyten en trombocyten tot 1-2 weken na start van de behandeling, gevolgd door een herstel binnen 3-4 weken. Infecties.

* Veiligheidsgegevens verkregen over plerixafor in combinatie met G-CSF bij kankerpatiënten met een lymfoom of multipel myeloom zijn afkomstig van 2 placebogecontroleerde fase III-onderzoeken en 10 ongecontroleerde fase II-onderzoeken bij 543 patiënten. Patiënten werden behandeld met s.c. 0,24 mg/kg/dag plerixafor, gedurende 1-7 dagen (mediaan = 2 dagen). Vermeld zijn de bijwerkingen die vaker optraden bij plerixafor en G-CSF dan bij een placebo en G-CSF, en waarvan bij $\geq 1\%$ werd gerapporteerd dat ze gerelateerd waren aan het gebruik van plerixafor. De bijwerkingen traden op tijdens de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen en aferese en voorafgaand aan chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie. Vanaf chemotherapie/ablatieve behandeling ter voorbereiding op de transplantatie tot 12 maanden na de transplantatie werden er voor alle behandelingsgroepen geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen.

Evidentie. Meest frequente bijwerkingen van G-CSF gemeld bij mobilisatie van stamcellen zijn botpijn, hoofdpijn, anemie en misselijkheid. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam: hartinfarct, cerebrale ischemie, miltruptuur. Gebruik van cyclofosfamide lijkt gepaard te gaan met meer toxiciteit, en meer kans op complicaties, waaronder neutropenie en opportunistische infecties. Bij kortdurend gebruik in een lage dosering van 4 mg/m² bij stamcelmobilisatie wordt cyclofosfamide over het algemeen goed verdragen. Ter preventie van infecties worden veelal antibiotica gegeven.

Extrapolatie. Bij mobilisatie met plerixafor zijn de gevolgen van mogelijke re-infusie van tumorcellen nog onvoldoende onderzocht. Het werkingsmechanisme van plerixafor is gebaseerd op binding aan de CXCR4 receptor, die ook aanwezig is op tumorcellen, waardoor ook mobilisatie van tumorcellen mogelijk is. De klinische relevantie van het theoretische risico dat tumorcellen vrijkomen uit het beenmerg en vervolgens terechtkomen in het product van de leukaferese is niet geheel duidelijk. In de klinische onderzoeken met plerixafor bij non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom is er geen mobilisatie van tumorcellen waargenomen. Om duidelijkheid te krijgen is de lange termijn follow up van de 2 RCT's verlengd tot 5 jaar gericht op progressievrije overleving. Dit risico was voor de EMA de reden om de balans voor-/nadelen voor de inzet als eerstelijnsmiddel bij stamcelmobilisatie als ongunstig te beoordelen en registratie voor de brede patiëntengroep af te wijzen. De indicatie is daarom ingeperkt tot gebruik in de tweedelijnsmobilisatie bij slechte mobiliseerders.

Bij sommige patiënten met acute myeloïde leukemie en plasmacelleukemie was er bij plerixafor sprake van een toename van het aantal circulerende leukemiecellen; het gebruik wordt daarom afgeraden bij patiënten met leukemie.

Conclusie. Vanwege het theoretisch risico dat plerixafor bij patiënten met non-hodgkinlymfoom of multipel myeloom tumorcellen uit het beenmerg mobiliseert, is plerixafor niet geregistreerd als eerstelijnsmiddel bij stamcelmobilisatie, maar is de indicatie ingeperkt tot de tweedelijns mobiliseerders. Gebruik wordt afgeraden bij patiënten met leukemie. Mede afhankelijk van de gebruikte dosering chemotherapie is de verwachting dat combinatie met plerixafor gepaard gaat met minder toxiciteit dan met cyclofosfamide en minder kans op complicaties, waaronder neutropenie en infecties.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met plerixafor en vergeleken behandelingen*

	<i>plerixafor</i>	<i>cyclofosfamide</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Plerixafor is december 2008 door de FDA geregistreerd in combinatie met G-CSF, ter stimulatie van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom. Dus breder dan in Europa voor een subgroep van slechte mobiliseerders. G-CCF en analogen zijn begin jaren 90 geregistreerd: filgrastim in 1991 en lenograstim in 1993.

Conclusie. De ervaring met cyclofosfamide is groter dan met plerixafor.

3c2 Toepasbaarheid

Plerixafor mag niet worden toegepast bij allogene stamceltransplantatie, bij autologe stamceltransplantatie in de eerste lijn en niet bij patiënten met leukemie. G-CSF heeft deze beperkingen niet; wel is voorzichtigheid geboden bij secundaire acute myeloïde leukemie vanwege beperkte gegevens.

Cyclofosfamide mag niet worden toegepast bij beenmergdepressie, ernstige blaasaandoeningen, lagere urinewegobstructies en actieve infecties.

Specifieke groepen: Oudere patiënten: 24% van de patiënten die deelnamen aan de twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken met plerixafor was 65 jaar of ouder. Er werden geen noemenswaardige verschillen waargenomen in de incidentie van bijwerkingen bij deze oudere patiënten in vergelijking met de jongere patiënten.

Verminderde nierfunctie: Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20–50 ml/min) moet de dosering plerixafor met een derde worden verlaagd tot 0,16 mg/kg/dag; max. 27 mg/dag. Voor patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min, en voor hemodialyse patiënten is onvoldoende klinische ervaring voor een dosisadvies.

Interacties: Gegevens van plerixafor over mogelijke interacties met andere middelen ontbreken, bv met cytostatica. G-CSF: 'Sommige cytostatica bezitten cytotoxische eigenschappen voor hematopoëtische groeifactoren; indien ze gedurende langere tijd voorafgaand aan de mobilisatieprocedure zijn toegediend (bv. melfalan, carmustine, carboplatine), kunnen ze een lagere opbrengst van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC) tot gevolg hebben. Toediening van filgrastim tezamen met melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine heeft een gunstig effect op de mobilisatie van PBPC'.

Overig: Controles: Het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes dient men tijdens behandeling met plerixafor en aferese regelmatig te controleren.

Bij gebruik van cyclofosfamide is controle van bloedbeeld en urinesediment nodig. Verder voorzichtigheid bij diabetes mellitus, chronisch verminderde lever- of nierfunctie, sterk verzwakte en oudere patiënten en na radiotherapeutische behandeling.

Extrapolatie Nadelen van chemotherapie zijn de te verwachten grotere toxiciteit, de controle van witte bloedcellen en/of het tellen van CD34+ cellen in perifere bloed om de optimale aferesedag te bepalen.

Conclusie. De toepasbaarheid van cyclofosfamide is beperkter dan van plerixafor.

3c3 Gebruiksgemak

	<i>plerixafor</i>	<i>cyclofosfamide</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	s.c. injectie	s.c. injectie	geen
toedieningsfrequentie	Per mobilisatie	Per mobilisatie	geen

De mobilisatie G-CSF met plerixafor + aferese neemt 1 week in beslag, terwijl de mobilisatie met cyclofosfamide ongeveer 2 weken kost. Verder heeft plerixafor het voordeel van een goede

voorspelbaarheid (6-11 uur tussen toediening en max. aantal circulerend CD34-cellen) waardoor een betere planning mogelijk is en een efficiënter gebruik van aferesebedden, personeel en stamcellaboratorium³⁴.

Conclusie. Plerixafor heeft voordelen qua gebruiksgemak.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Het toevoegen van plerixafor aan een G-CSF mobilisatie schema heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mobilisatie met alleen G-CSF bij eerdere mobilisatiefalers met een lymfoom of multipel myeloom. Over de waarde ten opzichte van combinatie met chemotherapie zijn er onvoldoende gegevens, waardoor de conclusie ten opzichte van combinatie met chemotherapie 'minderwaarde' is.

• 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Het toevoegen van plerixafor aan een G-CSF mobilisatie schema heeft een therapeutische meerwaarde boven mobilisatie met alleen G-CSF bij de patiënten met een lymfoom of een MM die te weinig stamcellen verzamelen met de standaardprocedure en hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan en bij die patiënten waarbij de hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren omdat

- 75% van de patiënten die faalden op eerdere mobilisatie, alsnog een autologe stamceltransplantatie kan ondergaan na hermobilisatie met plerixafor + G-CSF;
- resp. 59,7% en 100% van de NKL en MM patiënten alsnog het minimale aantal CD34+ cellen/kg verzamelden in de rescue procedure; resp. 84% en 100% onderging als nog een stamceltransplantatie;
- significant meer NHL en MM patiënten een autologe stamceltransplantatie kan ondergaan na initiële mobilisatie;
- significant meer patiënten het minimale en optimale aantal CD34+ cellen/kg verzamelen in significant minder leukaferese dagen”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Het verschil tussen “patiënten die te weinig stamcellen verzamelen” en patiënten waarbij de stamcellen “niet goed zijn te mobiliseren” is voor praktische doeleinden niet werkbaar. Voor deze laatste categorie zijn geen betrouwbare voorspellende parameters beschikbaar. In dit rapport wordt daarom uitsluitend gesproken van “mobilisatiefalers”, gedefinieerd zoals beschreven in de laatste paragraaf van hoofdstuk 1.

Een meerwaarde van plerixafor ten opzichte van placebo is wel aangetoond, maar niet ten opzichte van chemotherapie.

5. Literatuur

zie eindnoten

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>plerixafor</i>	<i>cyclofosfamide (Endoxan)</i>
prijs*	6500,-/flacon 24 mg	9,50 tot 38,-/flacon 1 g
kosten per mobilisatie	26.000,- *	< 95,- tot 380,-

*Bron: Z-index. [juni, 2010.]

*Uitgegaan is van het gebruik van 4 flacons á 24 mg plerixafor per mobilisatie. De motivatie is dat in de EPAR (op p 60/79) is aangegeven dat in de studies bij mobilisatiefalers de gemiddelde cumulatieve dosis plerixafor 906 microg/kg bedroeg met gemiddeld 3,8 toedieningen. De fabrikant doet de berekening met 3 flacons per mobilisatie maar geeft geen nadere onderbouwing hiervoor. In de kostenprognose van de CFH wordt voor de Nederlandse situatie uitgegaan uit van gemiddeld 2-3 toediening per patiënt. Uitgegaan is van 4-5 g/m² als max. dosering cyclofosfamide.

CFH-advies

Voor de mobilisatie van voorlopercellen bedoeld voor stamceltherapie is G-CSF (filgrastim), eventueel in combinatie met chemotherapie, een middel van eerste keus. Bij de patiënten met een lymfoom of multipel myeloom die te weinig stamcellen verzamelen met G-CSF en met chemotherapie (cyclofosfamide) en hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan, kan mobilisatie met G-CSF met plerixafor worden overwogen. Aangetoond is dat toevoeging van G-CSF de opbrengst CD34+ cellen verhoogt.

Benodigde vervolgacties Kompas:

-inleiding 4F

-CFH-advies Plerixafor

-CFH advies voor filgrastim bij de indicatie mobilisatie van voorlopercellen:

Concept-CFH advies voor filgrastim bij de indicatie mobilisatie van voorlopercellen:

Voor de mobilisatie van voorlopercellen bedoeld voor stamceltherapie is G-CSF (filgrastim), eventueel in combinatie met chemotherapie, een middel van eerste keus.

¹ Non-Hodgkin lymfomen. www.hematologienederland.nl. Geraadpleegd op 30/3/2010.

² Moog R. Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion and Apheresis Science* 2008; 38: 229-36.

³ Rosenbeck LL, Srivastava S, Kiel PJ. Peripheral blood stem cell mobilization tactics. *Ann pharmacother* 2010; 44: 107-16.

⁴ Dosering filgrastim: '10 µg/kg per dag gedurende 5-7 opeenvolgende dagen via continue s.c. infusie gedurende 24 uur of eenmaal per dag een s.c. injectie tot aan de laatste leukoferese. Voor infusie verdunnen met 20 ml van een 5% glucoseoplossing. Tijdstippen van leukoferese: een of twee leukofereses op dag 5 en 6 is meestal voldoende. Aanbevolen dosering: indien PBPC-mobilisatie ná chemotherapie plaatsvindt: 5 µg/kg per dag via dagelijks toe te dienen s.c. injectie, te beginnen op eerste dag na beëindiging van de chemotherapie totdat de verwachte nadir voorbij is en het aantal neutrofielen weer op een normaal peil is. Tijdstip van leukoferese: in periode dat het absolute neutrofielgehalte stijgt van < 0,5×10⁹/l tot > 5,0×10⁹/l."

⁵ Points to Consider concerning Endpoints in Clinical Studies with Haematopoietic Growth Factors for Mobilisation of Autologous Stem Cells. CPMP/EWP/197/99. Feb 2000.

⁶ Di Persio JF et al. Phase III prospective randomised double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilisation and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma's. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4767-4773.

¹ Dipersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. 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; 113:5720-26.

- ⁸ Calandra G, McCarty J, McGuirk J et al. 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* 2008; 41:331-8.
- ⁹ Fowler, CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 909-17.
- ¹⁰ Duarte RF, Shaw BE, Marín P, et al. 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*. 2010 Mar 22. [Epub ahead of print].
- ¹¹ Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, 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*. 2009;15:1578-86. Epub 2009 Oct 4.
- ¹² Narayanasami U, Kenteti R, Morelli J et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001; 98; 2059-64.
- ¹³ Pavone V, Gaudio F, Guarini A, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:285-90.
- ¹⁴ Milone G, et al. G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 747-54.
- ¹⁵ Flomenberg N, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; 106: 1867-74.
- ¹⁶ Alegre A, Tomas, JF et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone marrow Transplant* 1997; 20: 211-7.
- ¹⁷ Dazzi C, et al. Is there any difference in PBPC mobilization between cyclophosphamide plus G-CSF vs G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Leuk Lymphoma* 2000; 39: 301-10.
- ¹⁸ Desikan R et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1547-53.
- ¹⁹ Stewart, DA et al. Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 111-17.
- ²⁰ Koc ON, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1924-30.
- ²¹ Pusic I et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 1045-56.
- ²² Dugan MJ, Maziart RT, Bensinger WI et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Moxobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2009: 1-9. advance online publication 1 June 2009.
- ²³ EMA, EPAR Mozobil. 20/08/2009. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mozobil/mozobil.htm>
- ²⁴ SPC Mozobil. 31/07/2009 Mozobil-H-C-1030-00-00
- ²⁵ Lokhorst HM, et al. namens de HOVON-myeloom werkgroep. Richtlijnen behandeling plasmacel aandoeningen anno 2010. *Ned Tijdschr Hematol* 2010; 7:41-52.
- ²⁶ Points to Consider concerning Endpoints in Clinical Studies with Haematopoietic Growth Factors for Mobilisation of Autologous Stem Cells. CPMP/EWP/197/99. Feb 2000.
- ²⁷ EMA Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 Rev 3) on confirmatory studies in haematological malignancies. 18 febr 2010 EMA/CHMP/EWP/520088/2008.
- ²⁸ Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF 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*. 2009;15:1578-86.
- ²⁹ Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone marrow Transplant*. Epub 22 Jun 2009.
- ³⁰ D'Addio A, Curti a, Worel N et al. The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplantation* 2010: 1-8. advance online publication, 31 may 2010
- ³¹ Jantunen E, Penttilä K, Pyörälä M et al. Addition of plerixafor to a chemotherapy plus G-CSF mobilization in hard-to-mobilize patients. *Bone Marrow Transplantation* 2010: 1-2. advance online publication 19 april 2010.
- ³² Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J et al. Cost and clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF and plerixafor compared to G-CSF and cyclophosphamide. *Op 23 augustus geaccepteerd manuscript voor Biology of blood and Marrow Transplantation* (2010), doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.018.
- ³³ Holowiecki J, et al Ifosfamide, etoposide, epirubicine, and G-CSF: an effective mobilization regimen for PBSC in heavily pretreated patients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1412-5.
- ³⁴ Croockewit AJ, Visser O. CXCR4-remmer en het mobiliseren van stamcellen. *Ned Tijdschr Hematol* 2010;7: 115-21.

Kostenprognose van opname van plerixafor (Mozobil®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NVZ heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognoseerde kosten voor het weesgeneesmiddel plerixafor (Mozobil®). Plerixafor is, in combinatie met G-CSF, geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren¹. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Hoewel plerixafor een weesgeneesmiddel is gaat het om een aanvraag voor de beleidsregel dure geneesmiddelen omdat de aanvrager plerixafor de toepassing van het middel mogelijk wil maken in alle 13 ziekenhuizen waar stamceltransplantaties zijn toegestaan in Nederland. De toetsing van het kostencriterium vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Plerixafor is, in combinatie met G-CSF, geregistreerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, ten einde deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren¹.

Het toevoegen van plerixafor aan een G-CSF mobilisatie schema heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mobilisatie met alleen G-CSF bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom bij wie eerdere mobilisatie met G-CSF alleen of met G-CSF in combinatie met chemotherapie heeft gefaald en hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Over de therapeutische waarde ten opzichte van combinatie met chemotherapie zijn er onvoldoende gegevens, waardoor de conclusie ten opzichte van combinatie met chemotherapie 'minderwaarde' is.

2.2 Aantal patiënten

Plerixafor (Mozobil®) is als weesgeneesmiddel aangewezen om de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed te stimuleren. Deze stamcellen worden gebruikt voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom (Hodgkin lymfoom (HD) en non-Hodgkin lymfoom) of multipel myeloom (MM) waarbij hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren.

De aanvrager geeft aan dat dit de 'mobilisatiefalers' en de 'te voorspellen slechte mobiliseerders' zijn:

- Mobilisatiefalers worden gedefinieerd als patiënten waarbij mobilisatie van stamcellen met een eerdere G-CSF behandeling, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, faalde. Het percentage mobilisatiefalers wordt vooral bepaald door de voorbehandeling van de patiënt, in het algemeen is het percentage hoger bij de lymfoom patiënten ten gevolge van intensieve

chemotherapie regimes die deze patiënten veelal ondergaan hebben. Bij MM patiënten wordt gestreefd naar het vroeg inzetten van een autologe beenmergtransplantatie en ligt het percentage mobilisatiefalers beduidend lager. Het percentage mobilisatiefalers varieert tussen de 3 en 53% (zie de referenties in tabel 2 en 3 van het dossier). Volgens de aanvrager wordt in het algemeen 20% geaccepteerd als percentage mobilisatiefalers.

- Slechte mobiliseerders hebben een laag aantal stamcellen ($< 20 \text{ CD34}^+$ cellen/ μl) in het perifere bloed na een initiële mobilisatie met G-CSF, al dan niet gecombineerd met chemotherapie. Volgens de Nederlandse Mozobil Adviesgroep bestaat ongeveer 10% van de patiënten uit 'slechte mobiliseerders'².

Op basis van de registratietekst van plerixafor geeft de beroepsgroep HOVON aan in de dagelijkse praktijk bij voorkeur te spreken over één groep van patiënten en die te kenmerken als: 'mobilisatiefalers', nl. die patiënten, waarbij onvoldoende stamcellen worden gemobiliseerd na tenminste 5 dagen G-CSF, gedefinieerd als $< 20 \text{ CD34}^+$ cellen/ μl (in het perifere bloed, bij een leucocytengetal $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$). Volgens de HOVON bestaat ongeveer 20% van de patiënten uit 'mobilisatiefalers'.

In Nederland zijn 13 ziekenhuizen waar stamceltransplantaties mogen worden uitgevoerd – naast de acht academische centra zijn nog vijf centra aangewezen. Volgens het overzicht van beenmergtransplantatieactiviteiten door de 'European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation' (EBMT) zijn in 2007 in Nederland 506 autologe stamceltransplantaties uitgevoerd³. Volgens de aanvrager betreft het in ongeveer 90% van de gevallen een autologe transplantatie bij lymfoom of multipel myeloom patiënten, zijnde 455 transplantaties. Daarbij moet worden opgemerkt dat de mobilisatiefalers dus nu niet in aanmerking komen voor een transplantatie, dus behandeling voor mobilisatiefalen zal kunnen leiden tot een toename van het aantal transplantaties. Uit de HOVON database blijkt dat in 2005, 2006 en 2007 respectievelijk 438, 414 en 420 autologe stamceltransplantaties bij lymfoom en multipel myeloom patiënten zijn uitgevoerd. Gegevens uit 2008-2010 zijn nog niet volledig in de database ingevoerd. Daarom wordt in deze kostenprognose uitgegaan van het gemiddelde van de gegevens uit 2005-2007, zijnde 424 autologe stamceltransplantaties.

Uitgaand van 20% mobilisatiefalers betekent dit dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met plerixafor 85 zal zijn (20% van 424).

Volgend op de FDA registratie hadden Nederlandse artsen vanaf december 2008 tot en met augustus 2009 de beschikking over plerixafor in het kader van het compassionate use programma en werden 24 patiënten behandeld met plerixafor, hetgeen neerkomt op ongeveer 41 patiënten per jaar.

In deze kostenprognose gaan we uit van de gegevens zoals gebaseerd op de HOVON database, te weten 85 potentiële patiënten.

2.3 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosering van plerixafor bedraagt 0,24 mg/ kg lichaamsgewicht per dag. Een subcutane injectie plerixafor wordt 's avonds gegeven 6 tot 11 uur voorafgaand aan de start van de leukafereze nadat eerst 4 dagen voorbehandeld is met G-CSF.

Uit de pivotal klinische fase III studie voor NHL patiënten blijkt dat mediaan drie toedieningen plerixafor nodig waren om meer dan $\geq 5 \times 10^5 \text{ CD34}^+$ cellen/ kg te mobiliseren voordat de patiënt getransplanteerd kon worden⁴. Uit de pivotal klinische fase III studie voor MM patiënten blijkt dat mediaan 1 toediening plerixafor toereikend was om $\geq 6 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ cellen/ kg te mobiliseren en transplantatie mogelijk te maken⁵. Om $\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ cellen/ kg te mobiliseren waren in beide studies minder toedieningen plerixafor nodig. De patiëntengroep in deze fase III studies betrof alle patiënten die een transplantatie kunnen ondergaan. Uit het compassionate use programma in de USA waarin alleen slecht te mobiliseren HD, NHL en MM patiënten (n=115) participeerden blijkt dat voor HD en NHL mediaan 3 behandelingen en voor MM 4 behandelingen nodig waren om $\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ cellen/ kg te mobiliseren⁶. Volgens de aanvrager blijkt uit het compassionate use programma bij deze patiënten (n=56) in Europa (UK en Spanje) dat mediaan 2 behandelingen nodig waren om $\geq 2 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ cellen/ kg te mobiliseren. De HOVON geeft aan in de dagelijkse praktijk gemiddeld twee behandelingen plerixafor aan de 'mobilisatiefalers' te geven. Dit komt overeen met het mediaan aantal behandelingen in het Europese compassionate use programma.

2.4 Kosten

De aanvrager geeft aan dat de apotheekinkoopprijs van plerixafor € 6.500 per flacon van 24 mg is. Voor de behandeling van een volwassen patiënt is 1 flacon per toediening nodig. Bij een gemiddeld gewicht van 70 kg is 16,8 mg plerixafor nodig, de resterende 7,2mg is spillage. In het algemeen zal spillage optreden, de hoeveelheid is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor deze kostenprognose gaan we uit van gemiddeld 2-3 behandelingen plerixafor per patiënt⁵, de gemiddelde totale kosten per patiënt bedragen dus tussen de € 13.000,- en € 19.500,- per jaar.

3. Kostenprognose

Mobilisatiefalers komen in aanmerking voor behandeling met plerixafor, dit houdt in dat jaarlijks 85 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met plerixafor. De kosten per behandeling bedragen tussen de € 13.000,- en € 19.500,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor plerixafor bedragen per jaar circa 1.4 miljoen euro. De kostenprognose voldoet **niet** aan het kostencriterium en plerixafor komt derhalve **niet** in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

4. Referenties

1. EMEA, EPAR Mozobil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mobozil/mobozil.htm>.
2. Nederlandse Mozobil Adviesgroep: dr G de Greef, ErasmusMC; dr A Croockewit, UMCN; prof H. Schouten, UMCM; dr O Visser, VUMC; dr P Ypma HAGA ziekenhuizen; dr L Verdonck, Isala klinieken.
3. Gratwohl A et al. Special report. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. Bone Marrow transplantation (2009): 1-17.
4. Di Persio JF et al. Phase III prospective randomised double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilisation and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma's. J Clin Oncol. 2009; 27: 4767-4773.
5. Di Persio JF et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilise hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood, 2009; 113: 5720-5726.
6. Calandra G. et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilisation with chemotherapy and/or cytokine treatment: compa