

OTTIMIZZAZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA DI CSE NEL MM

Dr Giuseppe Milone

*Programma di Trapianto di CSE
Policlinico di Catania*

«DISCLOSURES»–Dr Giuseppe Milone

- Advisory Board Jazz-Pharma,
- Advisory Board Biolinex, Sanofi, Celgene.
- Research Grant from Biotest.
- Research Grant from Sanofi.

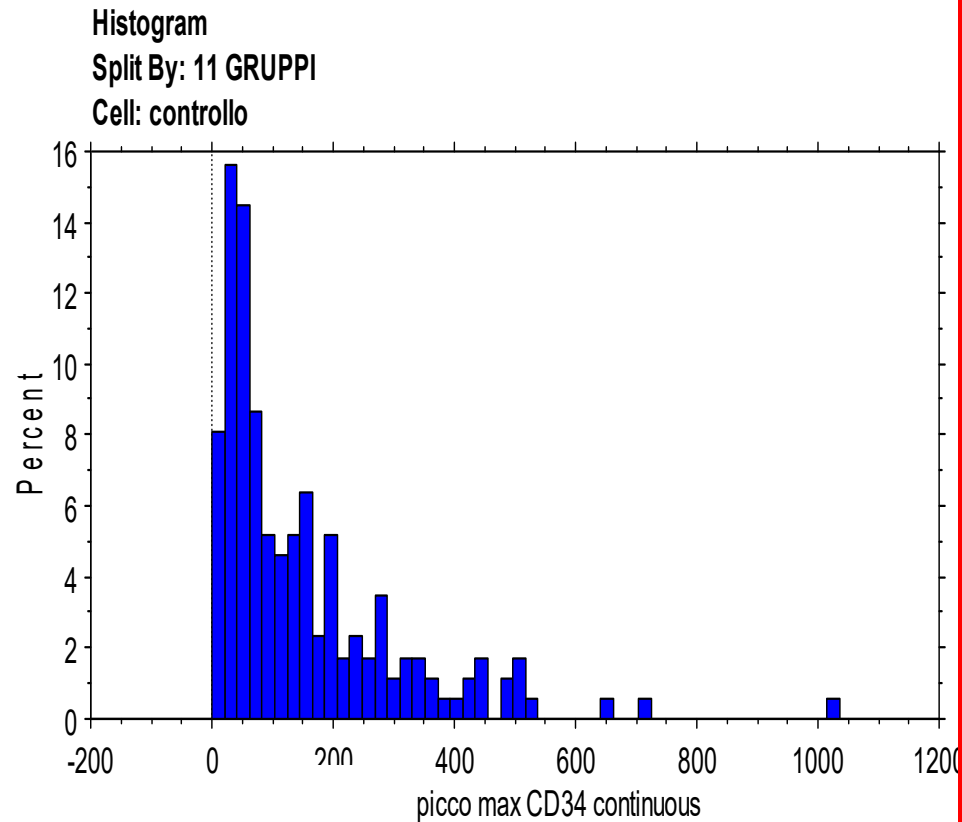
**1) Esiste una “inefficienza” nei processi
“mobilizzazione e raccolta” di CSE?**

**2) Quali sono i fattori rilevanti
ai fini di una ottimizzazione?**

**3) Impatto del PLX (uso on demand)
sulla inefficienze
della mobilizzazione e raccolta delle CSE.**

**Caratteristiche biologiche intrinseche al paziente
si associano a discreta variabilità della mobilizzazione e della collection
efficiency aferetica**

**Variability of CD34+ mobilization
after CTX 4 gr/m2 and G-CSF
in MM patients**



Progenitor Cell Mobilisation

**Influence of preapheresis clinical factors on the efficiency of CD34+ cell
collection by large-volume apheresis**

C Sarkodee-Adoo, I Taran, C Guo, F Buadi, R Murthy, E Cox, R Lopez, S Westphal, S Shope,
B O'Connell, L Wethers and B Meisenberg

University of Maryland School of Medicine, Greenebaum Cancer Center, Baltimore, MD, USA

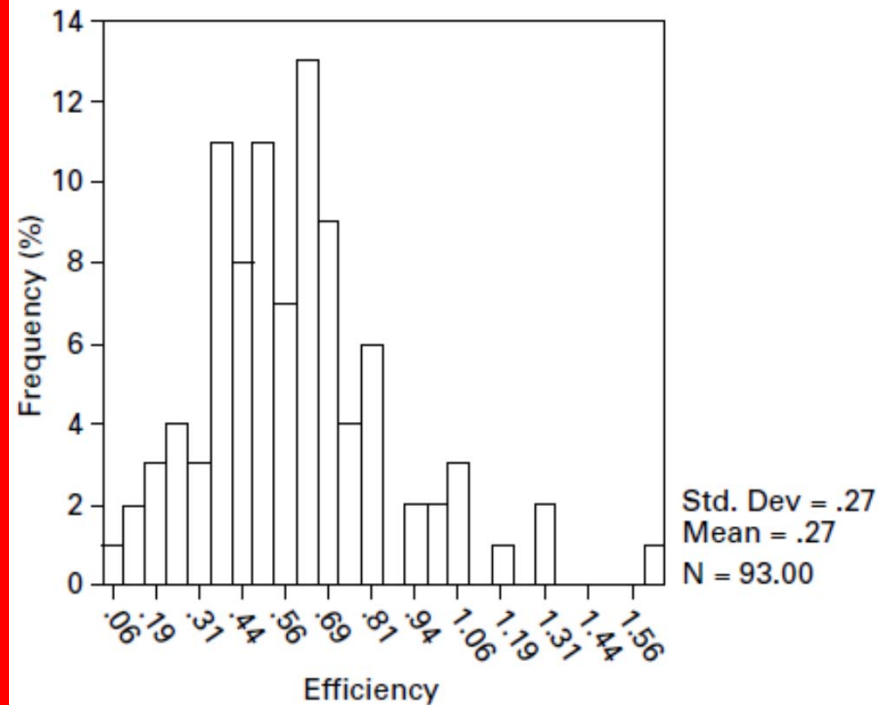


Figure 1 Efficiency of leukapheresis – histogram showing distribution of efficiency.

Anche fattori organizzativi possono determinare inefficienze nel processo di mobilizzazione e raccolta delle CSE.

--valutazione dell'accesso venoso (all'inizio della fase di mobilizzazione) (CVC di corretto diametro e mantenimento della pervietà).

--Episodi febbrili intercorrenti dopo chemioterapia

--Squilibri elettrolitici in corso di mobilizzazione

--Mobilizzazione di pazienti privi di idoneità alle alte dosi

--Monitoraggio CD34 durante la fase della mobilizzazione non adeguato nei tempi

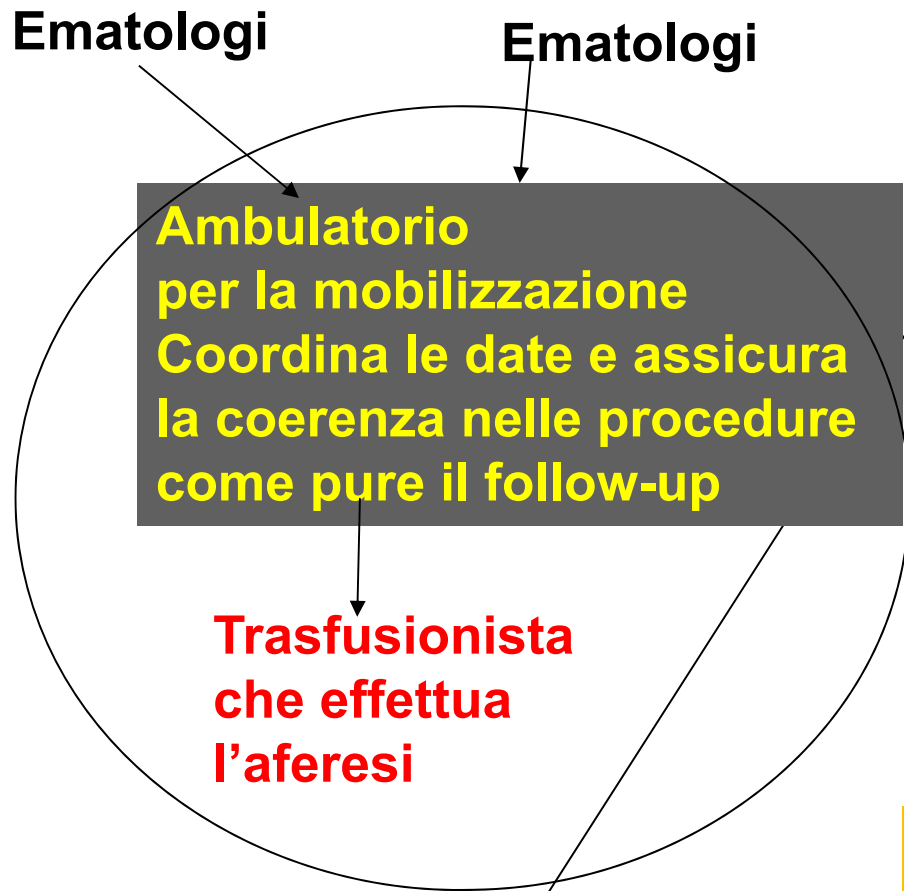
--Terapia di supporto della fase di mobilizzazione

--Scelta dei volumi ematici da trattare e momento inizio aferesi

--Risorse di personale e macchine aferetiche.

--Correttezza della somministrazione di G-CSF durante la fase domiciliare

**Si riconosce un centro
Organizzativo della fase preafferetica
e di mobilizzazione**



**Ematologo che
Tratta i MM o i LYM**

**Ematologo che
Tratta i MM o i LYM**



**Ematologo che
Tratta i MM o i LYM**

**Non si riconosce un centro
Organizzativo della fase preafferetica
e di mobilizzazione**

SCOPO:

RISPONDERE ALLA DOMANDA:

«ESISTE UN EFFETTO CENTRO ?»

**- PERCIO' ABBIAMO STUDIATO LA VARIABILITA' DEI RISULTATI.
DI MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA IN TRE CENTRI GITMO**

**STUDIO RETROSPETTIVO
anni 2004-200**

- 181 MM CTX 4 Gr/m² + G-CSF

**Popolazione omogenea di pazienti con la stessa diagnosi
trattati con una unica terapia mobilizzante.**

- solo diagnosi di MM**
- solo prima mobilizzazione,**
- solo CTX 4 gr /m² + G-CSF. 9**

(DCTH 2012)

END POINTS

1) INEFFICIENZA DELLA MOBILIZZAZIONE

**MANCATA MOBILIZZAZIONE =
*PICCO CD34+ SP < 20 mmc***

2) INEFFICIENZA AFERETICA =

***PAZIENTE MOBILIZZANTE MA CON RACCOLTA
COMPLESSIVA < 2x10e6/Kg***

METODOLOGIA

**Ricerca in regressione logistica dei fattori predittivi per
gli end points
(fattori biologici intrinseci al paziente ed «effetto Centro»)**

	All cases	Center 1 (n.105)	Center 2 (n. 48)	Center 3 (n. 28)	P
n.	181	105	48	28	
Age (mean)	55,5 (34-68)	55.3 (34-67)	55.8 (38-65)	55.7 (38-68)	NS
GENDER (MALE)	59.6%	58.0%	62.5%	60.7%	NS
Multiple Myeloma	100%	100%	100%	100%	NS
First PBSC attempt using CTX 4g +G	100%	100%	100%	100%	NS
Talidomide or lenalidomide	59.3%	51.0	76.5	59.2	0.01
Bortezomib	85.4%	70.2	100.0	95.4	0.0003
RADIO THERAPY	10.9%	2.2	21.2	21.4	0.0002
G-CSF 10 mcg/Kg	39.2%	5.7%	100%	60.7%	0.0001
G-CSF 5 mcg/Kg	60.7%	94.3	0	39.2	

1) I RISULTATI DELLA MOBILIZZAZIONE

	CENTER 1	CENTER 2	CENTER 3	<i>P</i>	OVERALL	
FAILURE OF CD34+ CELL MOBILIZATION	5.7%	6.2%	10.7%	NS	6.7%	
SUCCESSFUL CD34 + CELL MOBILIZATION	94.3%	93.8%	89.3	NS	93.3%	
PEAK OF CD34+ CELLS IN PB (x10 ⁶ /L)	144.6	193.4	110.3	NS	150.6	
PEAK OF CD34+ IN PB G-CSF 5MCG/KG					137.0	NS
PEAK OF CD34+ IN PB G-CSF 10 MCG/KG					173.9	

FATTORI PREDITTIVI PER MOBILIZZAZIONE (PICCO > 20 /mmc)

**UNICO FATTORE
PREDITTIVO**

**WBC alla
Mobilizzazione**

**(caratteristica
biologica del paziente
e della entità
del pretrattamento)**

		P
Age	1.035 (0.961-1.115)	0.36
WBC	1.000 (1.000-1.001)	0.04
Platelets	1.002 (0.994-1.011)	0.60
Talidomide or lenalidomide	0.435 (0.133-1.430)	0.17
Radiotherapy	0.526 (0.104-2.649)	0.43
Infiltration at Biopsy	1.008 (0.964-1.054)	0.71
G-CSF DOSE (5 vs 10 mcg/Kg)	0.435 (0.133-1.430)	0.17
Center 2 versus Center 1	0.909 (0.218-3.799)	0.89
Center 3 versus Center 1	0.505 (0.118-2.161)	0.35

2) I RISULTATI DEI FALLIMENTI ALLA RACCOLTA HANNO MAGGIORE VARIABILITA'.

	CENTER 1	CENTER 2	CENTER 3	<i>P</i>
FAILURE OR APHAERETIC COLLECTION >2x10e6 CD34/Kg In all cases (n.181)	19.1%	4.2%	17.9%	0.02
FAILURE OF APHAERETIC COLLECTION in Low mobilizer patients	46.0%	0.0%	14.3%	0.03
FAILURE OF APHAERETIC COLLECTION In High mobilizer patients	6.0%	0.0%	6.0%	0.40

FACTORS IMPORTANT FOR A SUCCESSFULL APHERETIC HARVEST

	UNIVARIATE		MULTIVARIATE	
	OR	<i>P</i>	OR	
Number of aphaeresis performed	2.709 (1.202-6.108)	0.01	5.571 (1.688-18.384)	0.004
CD34+ cell peak in PB	25.167 (6.236-101.566)	0.0001	1.075 (1.031-1.120)	0.0007
Center 2 versus others	5.412 (1.211-24.189)	0.02	----	NS
WBC at baseline	1.000 (1.001-1.000)	0.069	----	NS
Platelet count at baseline	1.008 (1.001-1.015)	0.035	----	NS
Radiotherapy to vertebra	0.706 (1.344-0.288)	NS		
Talidomide or lenalidomide versus others	1.711 (0.730-4.010)	NS		
Age (years)	0.976	NS		

	Successful mobilized / all patients	Successful harvested / all patients	Successful harvest / successful mobilized	INEFFICIENCY Number of patients “ Successfully mobilized and not successfully harvested ” / “ successful mobilized patients ”
Center 1	99/105 (94.2%)	85/105 (80.9)	84/99 (84.8%)	15/99 (15.2%)
Center 2	45/48 (93.7%)	46/48 (95.8%)	45/45 (100%)	0/45 (0%)
Center 3	25/28 (89.2%)	23/28 (82.1)	22/25 (88%)	3/25 (12%)
TOTAL	169/181 (93.3%)	154/181 (85.0)	151/169 (89.3%)	18/169 (10.7%)

12 paz non mobilizz (6.7%)

30 pts 16.5 %

18/169 (10.7%) hanno raccolte inadeguate pur avendo avuto successo Nella mobilizzazione.

COST OF SECOND MOBILIZATIONS FOR MOBILIZATION FAILURE AND OF HARVEST INEFFICIENCY IN ALL PATIENTS SET (181 CASES)

<p>Cost of first mobilization</p>	<p>$181 \times 3.354 =$ 607.074 euro</p>	<p>69.5% 335.000 euro per 100 pazienti</p>
<p>Cost of second mobilization in <u>not-mobilizing patients</u></p>	<p>12 pts $\times 8.354 =$ 100.248 euro</p>	<p>12.2%</p>
<p>Cost of second mobilization for <u>inefficiency in first harvest</u></p>	<p>18 pts $\times 8.354 =$ 150.372 euro</p>	<p>18.3% 83.000 euro Per 100 pazienti</p>
<p>Total cost</p>	<p>857.694 euro</p>	<p>100%</p>

Pellegrino Musto^{1*}, Vittorio Simeon², Alberto Grossi³, Francesca Gay⁴, Sara Bringhen⁴, Alessandra Larocca⁴, Roberto Guariglia⁵, Giuseppe Pietrantuono⁵, Oreste Villani⁵, Giovanni D'Arena⁵, Carmela Cuomo⁶, Clelia Musto⁷, Fortunato Morabito⁸, Maria Teresa Petrucci⁹, Massimo Offidani¹⁰, Elena Zamagni¹¹, Paola Tacchetti¹¹, Concetta Conticello¹², Giuseppe Milone¹³, Antonio Palumbo⁴, Michele Cavo¹¹ and Mario Boccadoro⁴

**Fallimento dopo CT
12.3%**

Musto et al. *Stem Cell Research & Therapy* (2015) 6:64
DOI 10.1186/s13287-015-0033-1



RESEARCH

Open Access

Predicting poor peripheral blood stem cell collection in patients with multiple myeloma

**75 % RACCOGLIE P
2 AUTO-TRAPIANTI**

Table 2 Distribution of failure, suboptimal and optimal collections in the whole population

Parameters	Failure Number (%)	Sub-Optimal Number (%)	Optimal Number (%)
Whole population			
Outcome	167 (12.39)	113 (8.38)	1068 (79.23)

Quindi:

Esiste una discreta quota di inefficienza nei processi di mobilizzazione e raccolta aferetica

Le inefficienze del processo mobilizzazione e raccolta aferetica variano da un centro all'altro

L'inefficienza è predetta accanto a caratteristiche intrinseche al paziente, anche da un fattore modificabile quale il numero di aferesi.

**PLX NELLA MOBILIZZAZIONE
--DUE POSSIBILI USI:**

**PRIMA
MOBILIZZAZIONE
FALLITA**

*Plerixafor
Come salvataggio
al Secondo
Tentativo
Mobilizzazione*

Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells—Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation

Patrick Wuchter,^{1,*} Dan Ran,^{1,2,*} Thomas Bruckner,³ Thomas Schmitt,¹
Mathias Witzens-Harig,¹ Kai Neben,¹ Hartmut Goldschmidt,¹ Anthony D. Ho¹

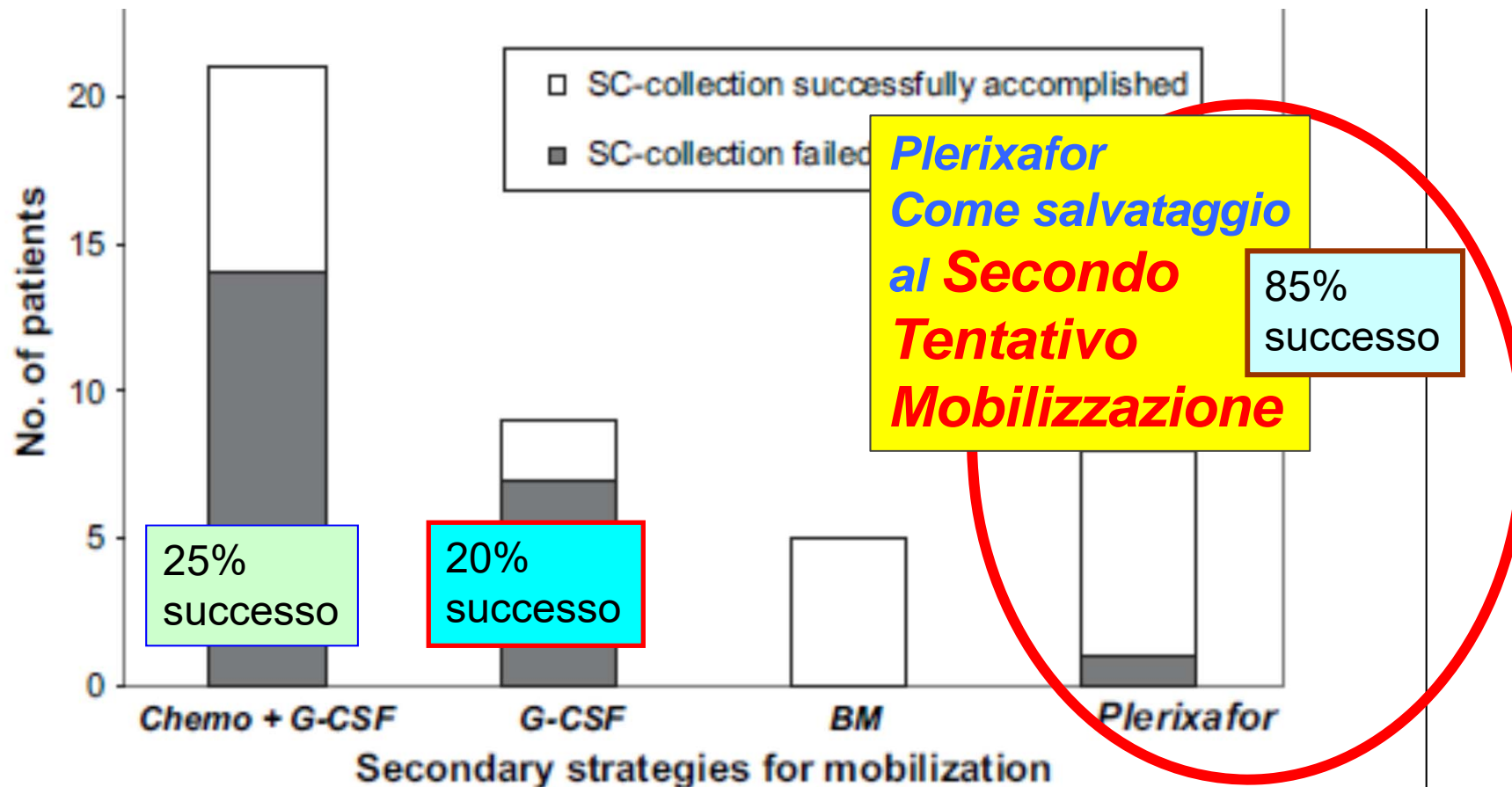


Figure 3. Efficacy of secondary strategies for mobilization of stem

PLX NELLA MOBILIZZAZIONE
--DUE POSSIBILI USI:

**PRIMA
MOBILIZZAZIONE
FALLITA**

Plerixafor
Come salvataggio
al Secondo
Tentativo
Mobilizzazione

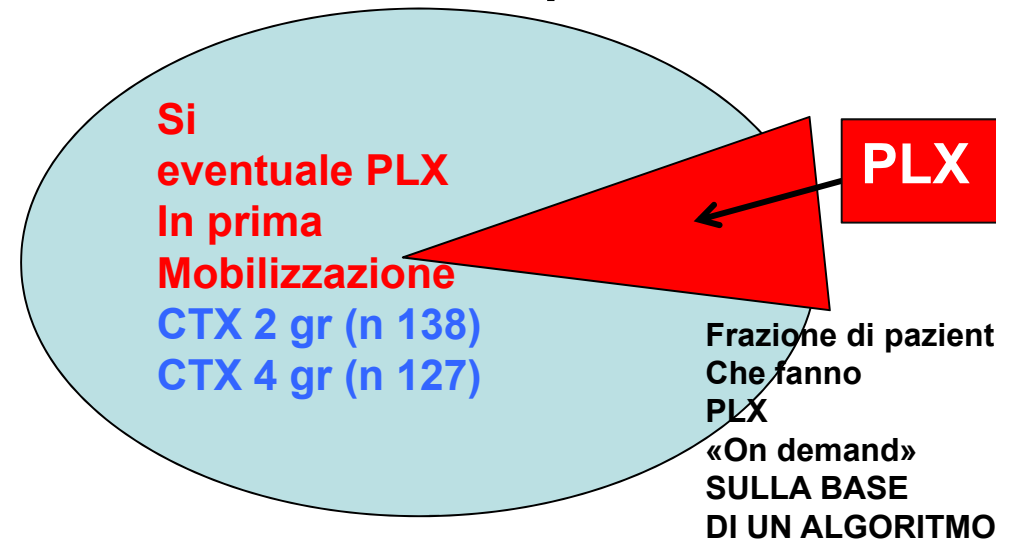
PLX "ON DEMAND"
ANTICIPANDO
IL SUO USO
SIN DALLA PRIMA
MOBILIZZAZIONE,

Plerixafor
"On demand"

**(Sui dati
generati in corso
di mobilizzazione)**

**UTILITA' DEL PLX ON DEMAND SIN DALLA PRIMA MOBILIZZAZIONE
RISULTATI IN 265 pazienti affetti da MM in primo tentativo di raccolta**

**STUDY GROUP:
PLX on demand in 1° mobilizz:
265 pts**



**Secondo
tentativo di
raccolta**

COMPARAZIONE DEI RISULTATI DELLA MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA NEI GRUPPI «CONTROLLO» VERSUS «PLX ON DEMAND-CTX 4 GR»

bjh research paper

Plerixafor on-demand combined with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cells mobilization and harvest with no increase in costs

On-demand prospective study
 Historical controls group (unadjusted)
*p**

Failure of successful apheresis harvest
 ($CD34^+ < 2 \times 10^6/kg$)

Overall	Myeloma	Lymphoma
4.0% (4/102)	2.8% (2/72)	6.7% (2/30)
20.9% (50/239)	16.4% (30/184)	35.8% (20/56)
0.0001	0.003	0.003

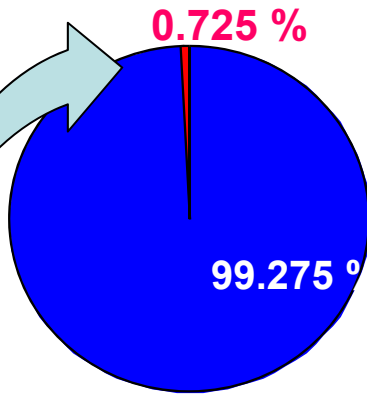
Failure of $CD34^+$ mobilization (peripheral blood)
 $CD34^+ < 0.02 \times 10^9/l$



On-demand prospective study
 Historical controls group (unadjusted)
*p**

Overall	Myeloma	Lymphoma
3.0% (3/102)	2.8% (2/72)	3.4% (1/30)
13.0% (31/239)	8.7% (16/184)	26.7% (15/56)
0.004	0.09	0.007

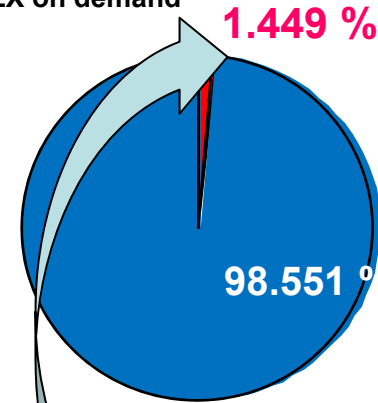
COMPARAZIONE CONTROLLO VERSUS PLX ON DEMAND CTX 2 grammi



PLX on demand



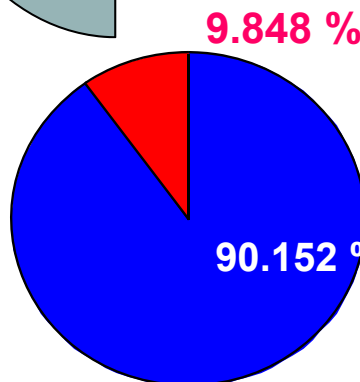
-  % Successful mobilization (CD34+ in PB > 20)
-  % Not successful mobilization (CD34+ in PB < 20)



PLX on demand



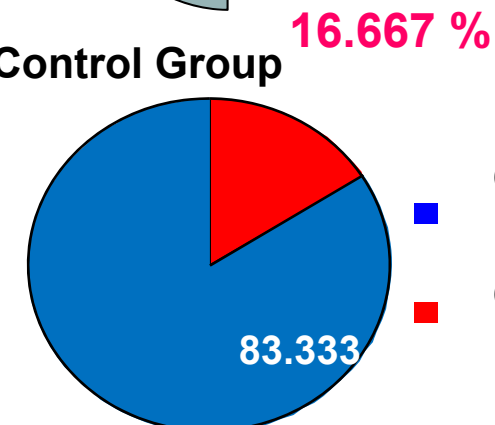
-  CD34 Harvested > 2x10e6/Kg
-  CD34 Harvested < 2x10e6/Kg



Control Group



-  % Successful mobilization (CD34+ in PB > 20)
-  % Not successful mobilization (CD34+ in PB < 20)

Control Group



-  CD34 Harvested > 2x10e6/Kg
-  CD34 Harvested < 2x10e6/Kg

STUDI
PLX
UP
FRONT

BLOOD, 4 JUNE 2009 • VOLUME 113, NUMBER 23

UNIVERSAL PLX

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

John F. DiPersio,¹ Edward A. Stadtmauer,² Ausyom Nademanee,³ Ivana N. M. Micallat,⁴ Patrick J. Stitt,⁵ Jonathan L. Kaufman,⁶ Richard T. Maziarz,⁷ Chitra Hosing,⁸ Stefan Fröhneuf,⁹ Mitchell Horwitz,¹⁰ Dennis Cooper,¹¹ Gary Bridger,¹² and Gary Calandra,¹² for the 3102 Investigators

DI PERSIO 2009 MM= 148 pts

95.3% of 148 participants in the plerixafor (**HARVEST FAILURE**

4.7% more than or equal to 2×10^6 CD34+ cells/kg in two or fewer apheresis days

1.6% Mobilization Failure rate:

71.6% reached CD34 cells/kg $> 6 \times 10^6$ in 2 or fewer days of apheresis (106 pts /148) .

Median CD34 collected: 10.96×10^6 /Kg.

Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: results of the prospective PREDICT trial

Nigel Russell,¹ Kenny Douglas,² Anthony D. Ho,³ Mohamad Mohty,⁴ Kristina Carlson,⁵ G.J. Ossenkoppele,⁶ Giuseppe Milone,⁷ Macarena Ortiz Pareja,⁸ Daniel Shaheen,⁹ Arnold Willemsen,¹⁰ Nicky Whitaker,¹¹ and Christian Chabannon¹²

PREDICT (PROSPETTICO NON CONTROLLATO)

G-CSF + PLX universal

MM= n. 90 pts

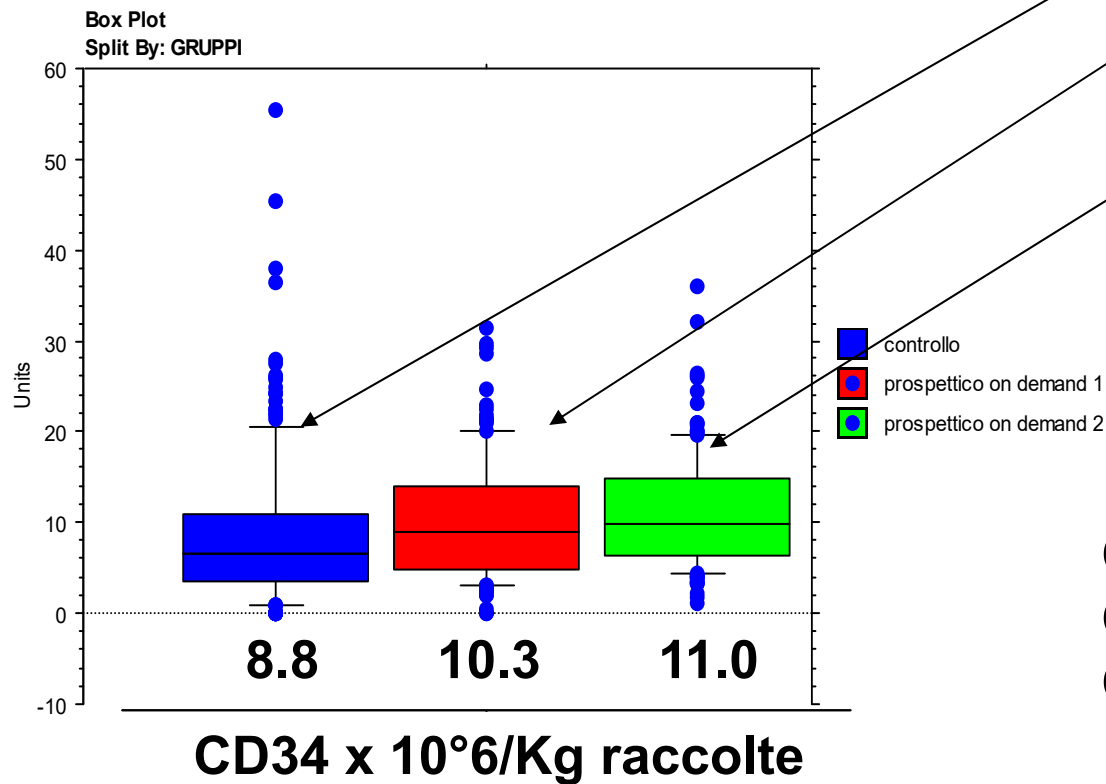
98% patients within the MM group achieved minimum target cell collection ($>2 \times 10^6/\text{Kg}$) -

2% Harvest Failure rate.

82% patients achieved the optimal cell collection of $\geq 5 \times 10^6$ CD34+

Median CD34 collected: $7.6 \times 10^6/\text{Kg}$.

**CTX 2 gr + G-CSF + PLX on demand:
E' la mobilitazione di scelta nei pazienti
affetti da MM?**



Controllo CTX 4 gr no PLX

CTX 4 gr + PLX on demand

CTX 2 gr + PLX on demand

Controllo n. 181
CTX 4 gr +PLX n. 127
CTX 2 gr +PLX n. 138

Dose CTX**Incidenza infezioni:**

Hamadani	1.5 gr	5.8%
Sizemore	2.0 gr	5%
Catania CTX 2.0 gr		5 %
Hamadani	3 gr	16.3%
Awan	3 gr	16%
Gertz	3 gr	10%
Catania CTX 4 gr		14%
Orciuolo	3-4 gr	10%
Fitoussi	4	70%
Sizemore	4	40%
Antar	5 gr	60%

445 pazienti affetti da MM in primo tentativo di raccolta
180 con PLX solo al secondo tentativo dopo CTX 4 g +G-CSF
265 con PLX on demand al primo tentativo dopo CTX 2 gr o CTX 4 gr +G-CSF

Logistic Model Coefficients Table for ^{oooooo}esito_raccolta SUP A 2

Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX solo contr e dem 1 e dem 2.svd

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
raccolta suff sup 2 Kg: constant	1.044	4.154	.251	.063	.8015	2.841	.001	9757.459
GRUPPI sec INTENTION: prospettico s...	2.393	.705	3.394	11.522	.0007	10.948	2.749	43.605
<u>EtÃ_</u>	-.089	.038	-2.333	5.445	.0196	.915	.848	.986
anno in GRUPPI: prima 2006	1.300	1.100	1.182	1.396	.2374	3.668	.425	31.677
<u>WBC baseline mmc_pre_CTX</u>	3.662E-4	1.519E-4	2.410	5.809	.0159	1.000	1.000	1.001
DOSE G CSFDUE	.329	.240	1.370	1.877	.1707	1.390	.868	2.227
ATTUALE_mobilizz_tipo: CTX 4 gr/mq ...	1.261	2.847	.443	.196	.6578	3.529	.013	935.500
RT (Si/No): No	.676	2.603	.260	.068	.7950	1.967	.012	323.579
Genere: M	.771	.481	1.605	2.575	.1086	2.162	.843	5.545

CONCLUSIONI

VI E' LA NECESSITA' DI OTTIMIZZARE IL PROCESSO MOBILIZZAZIONE-RACCOLTA ED IN PARTICOLARE:

- LE RISORSE AFERETICHE NON SONO SEMPRE ADEGUATE E QUESTO SPIEGA ALMENO IN PARTE LE INEFFICIENZE.**
- IL PROCESSO DI MOBILIZZAZIONE NON E' STRUTTURATO AVERE UN AMBULATORIO UNIFICATO PER IL PROCESSO DI MOBILIZZAZIONE POTREBBE ESSERE UTILE NELLA OTTIMIZZAZIONE.**
- IL PLX ON DEMAND, QUANDO IMPIEGATO IN MANIERA PIANIFICATA SULLA BASE DI UN ALGORITMO VALIDATO, CONSENTE DI MIGLIORARE I RISULTATI E DI RIDURRE GRANDEMENTE LE INEFFICIENZE**
- CTX 2 GRAMMI + G-CSF + PLX ON DEMAND APPARE OGGI UNO DEI MIGLIORI SCHEMI MOBILIZZANTI NEL MM.**

Table V. Evaluation of economic costs for first and second mobilization attempts in 100 multiple myeloma patients using ‘on-demand PLX in association with CTX and G-CSF’ or ‘conventional mobilization based on CTX and G-CSF’.

Cost of mobilization and harvest in 100 mm patients	Chemotherapy plus G-CSF at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF	Chemotherapy plus G-CSF plus PLX ‘on-demand’ at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF
PLX need during first mobilization	0/100 patients	10/100 patients
Cost of first mobilization without PLX	$100 \times 3354 = \text{€}335\,400$	$90 \times 3354 = \text{€}301\,860$
Cost of first mobilization using PLX	€0	$10 \times 10\,854 = \text{€}100\,854$
Cost of first mobilization	€335 400	€402 714
Salvage mobilization requirement	12/100 patients	2/100 patients
Cost of second mobilization	$12 \times 10\,854 = \text{€}130\,248$	$2 \times 10\,854 = \text{€}21\,708$
Total cost of first and second mobilizations	€465 648	€424 442

The simulation is based on the rate of PLX requirement observed in the on-demand study during first mobilization and second mobilizations. The cost of a mobilization without PLX was assumed to be €3354 (Chabannon *et al*, 2003).

The cost of a mobilization containing PLX was assumed to be €10 854. Number of doses of PLX administered when necessary was assumed to be 1.5 dose/patient (Milone *et al*, 2013). All second mobilizations were assumed to be based on PLX.

$$\text{CE ratio} = \frac{\text{cost}_{\text{new strategy}} - \text{cost}_{\text{current practice}}}{\text{effect}_{\text{new strategy}} - \text{effect}_{\text{current practice}}}$$

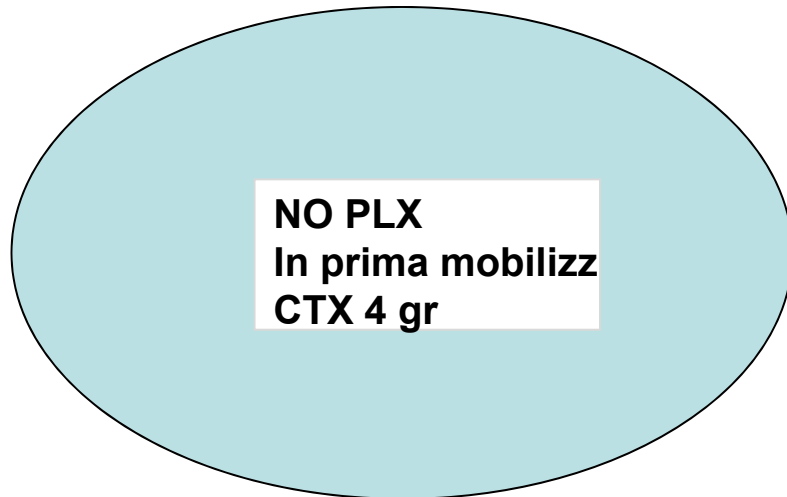
$$\text{CE ratio: } \frac{3894 - 3354}{97.3\% - 84\%}$$

$$\text{CE ratio: } \frac{540}{13.3\%} = 40.6 \text{ euro per ogni Punto percentuale In piu' di successo Nel raccogliere almeno } 2 \times 10^6 \text{ CD34/kg}$$

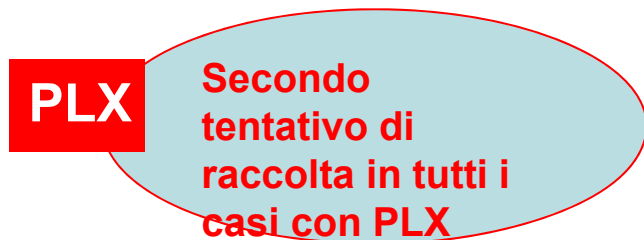
L'utilizzo del PLX sin dal primo tentativo di mobilizzazione rende piu' costosa la prima mobilizzazione ma determina un risparmio dei costi per mobilizzazione di salvataggio. Quale effetto finale?

CONTROLLO:

**NO PLX in prima mobilizz:
180 pts**

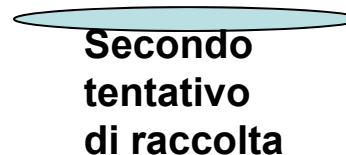
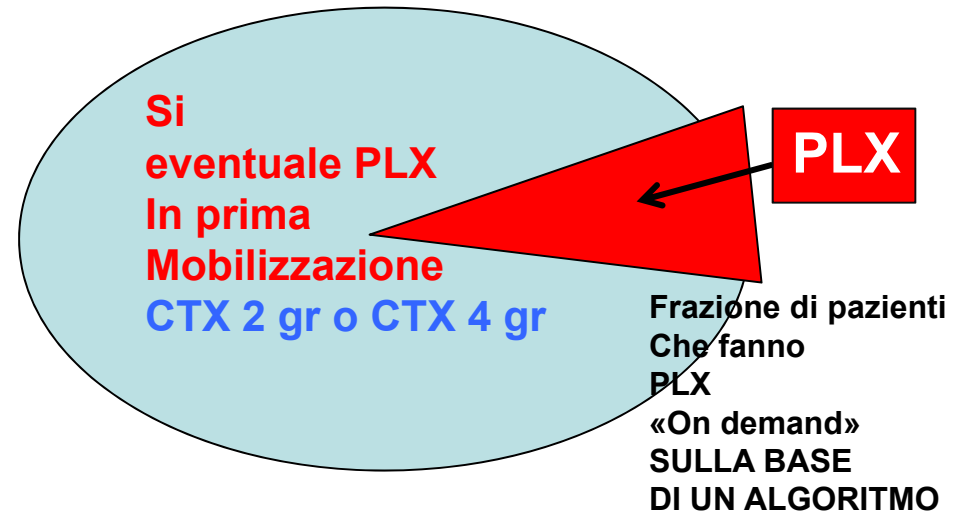


**Mancate mobilizzazioni e
Mancate raccolte: 8%**



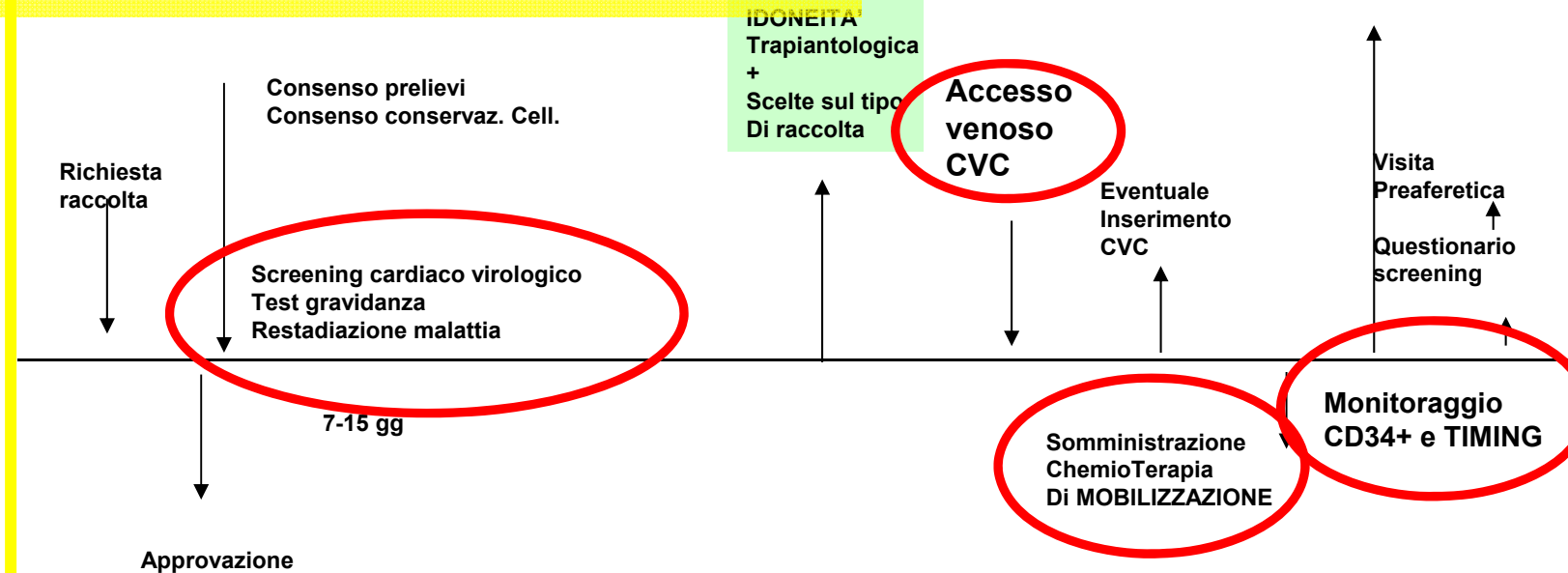
STUDY GROUP:

**PLX on demand in 1° mobilizz:
265 pts**

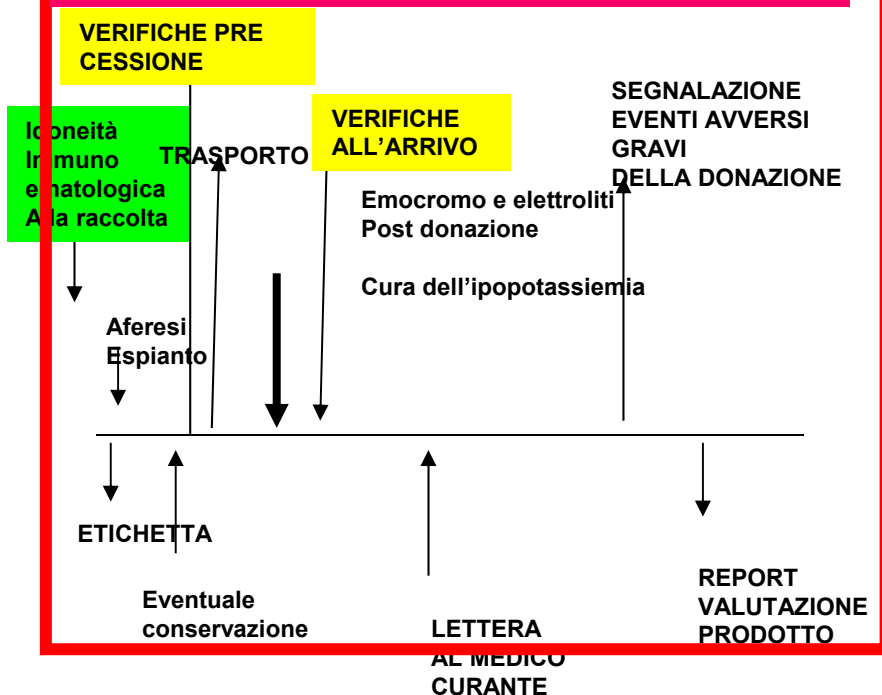


Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	FORMULA	DATA	RESULTS
ICER-1 (Successful minimal harvest)	(cost of mobilization in on-demand PLX in study group – cost of mobilization in control group) / (results in on-demand PLX study group – results in control group)	(3,894-3,354)/ (97.3-84)= 540/13.3=	ICER-1 (in 100 patients) 4.060 € 40.6 € (for single patients)
ICER-2 (Successful optimal harvest)	(cost of mobilization in on-demand PLX in study group – cost of mobilization in control group) / (results in on-demand PLX-1 study group – results in control group)	(3,894-3,354)/ (83.8-70.2)= 540/13.6=	ICER-2 (in 100 patients) 3070.0 € 30.7 € (for single patients)

PROCESSO DI MOBILIZZAZIONE CSE



PROCESSO DI AFERESI CSE



LE INEFFICENZE NEL PERCORSO CLINICO "RACCOLTA DI PBSC":

--POSSONO ESSERE A CARICO DELLA MOBILIZZAZIONE OPPURE NEL MOMENTO AFERETICO.

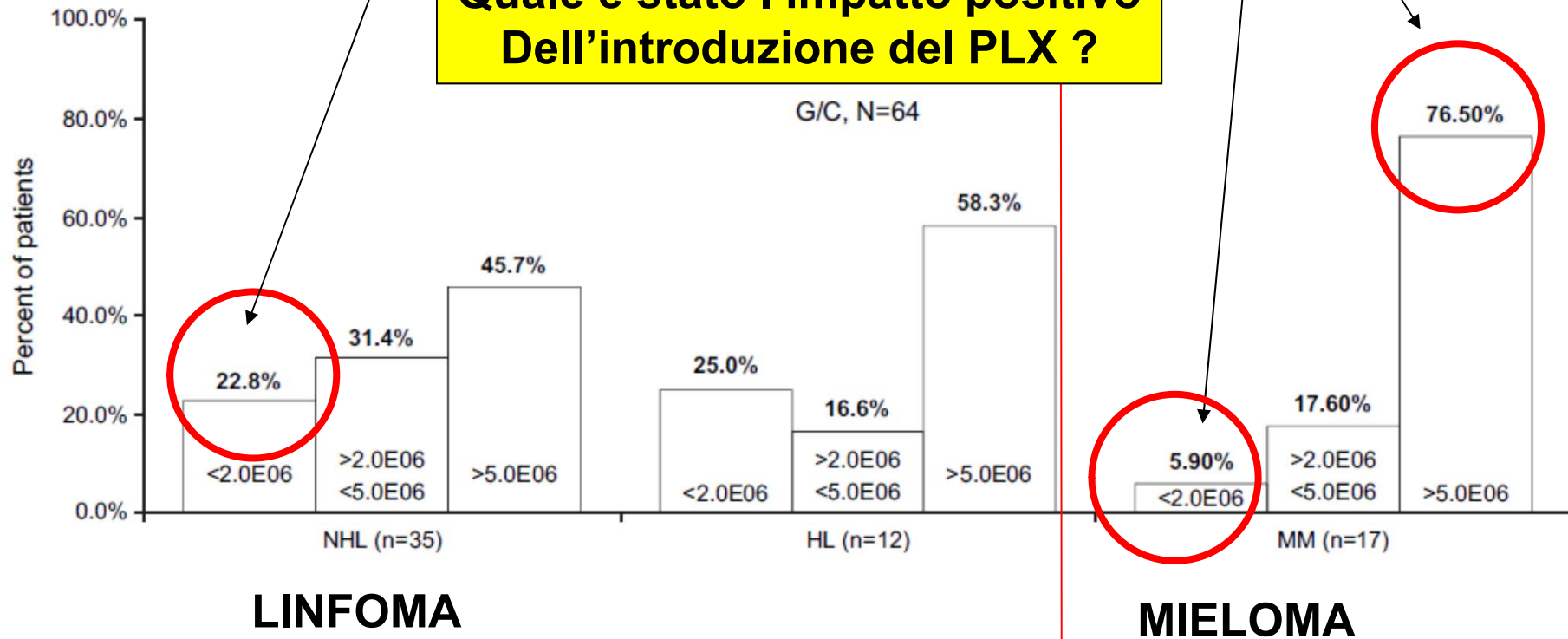
--POSSONO ESSERE DI TIPO «BIOLOGICO» O «ORGANIZZATIVO»

Circa il 22% dei pazienti Affetti da LINFOMA ha una insufficiente raccolta

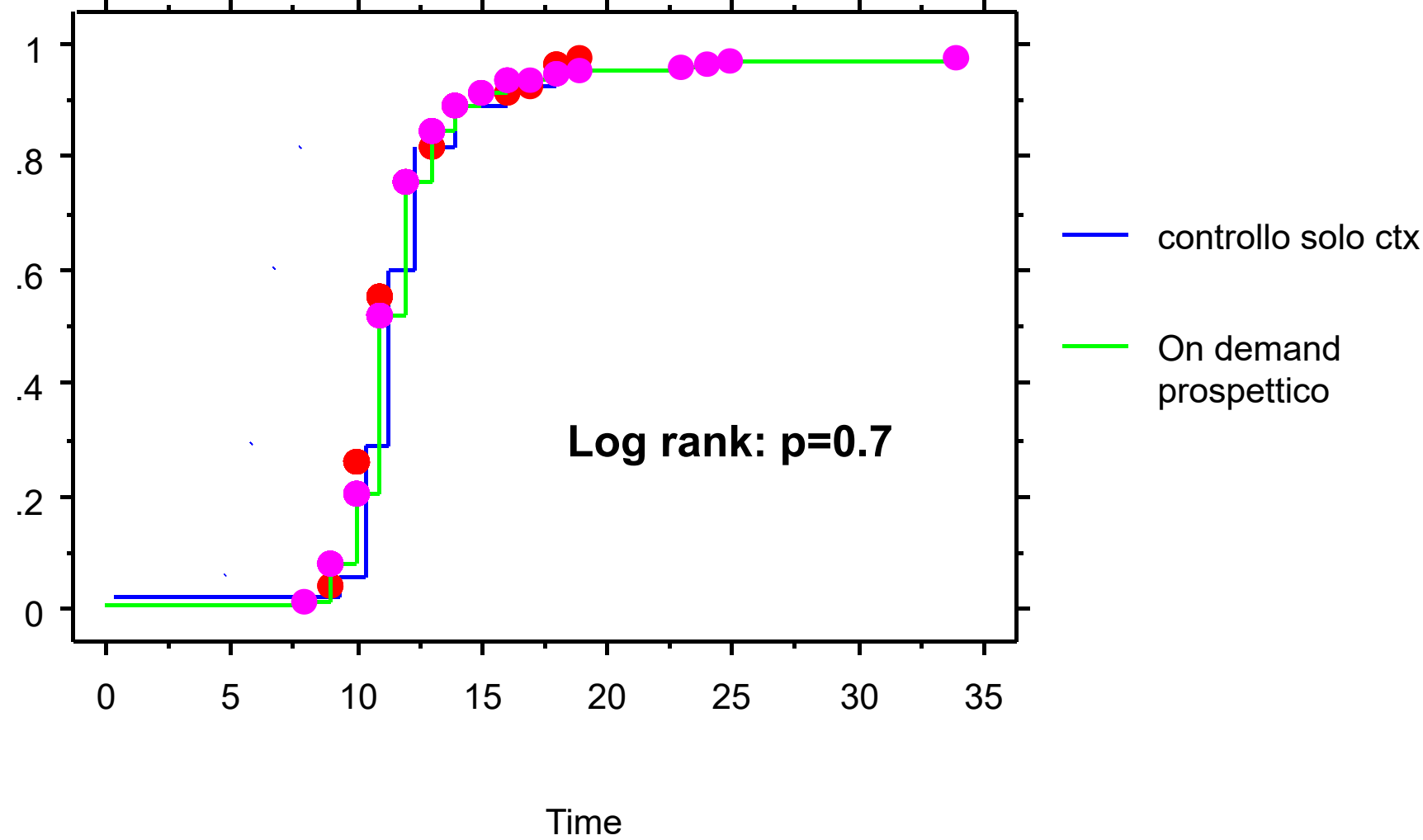
Il 5-10% dei pazienti Affetti da MM ha una insufficiente raccolta

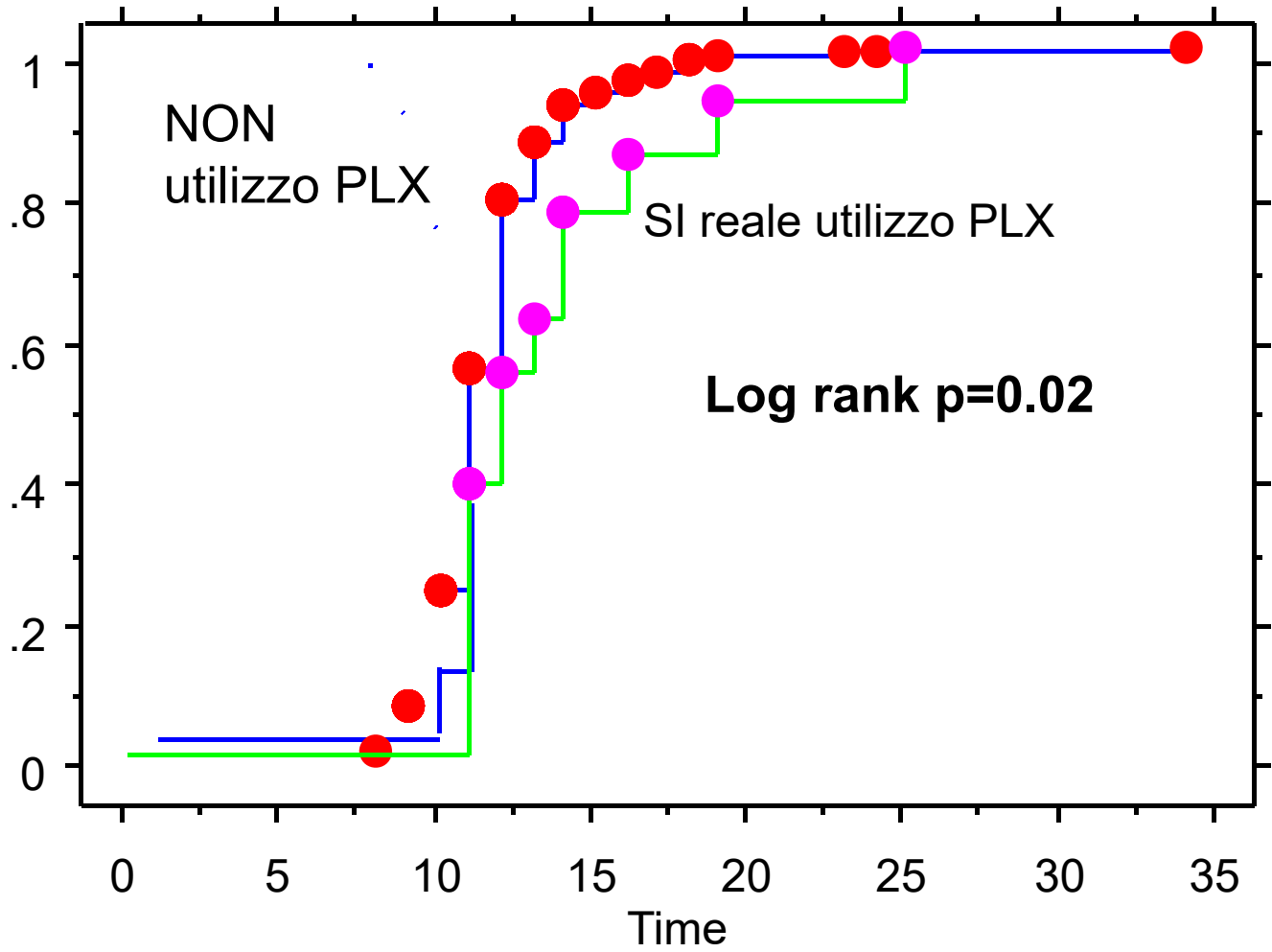
ASPETTI CLINICI CHE SONO CRITICI NELLA MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA DI CSE

Quale è stato l'impatto positivo Dell'introduzione del PLX ?



NEUTROPHIL ENGRAFTMENT AFTER HIGH DOSE CHEMOTHERAPY





445 pazienti affetti da MM in primo tentativo di raccolta

265 (PLX on demand) mobilizzati con CTX 2 gr o CTX 4 gr +G-CSF+ eventuale PLX (PLX in 35 casi)

180 (controllo) senza PLX on demand e mobilizzati con CTX 4 g +G-CSF

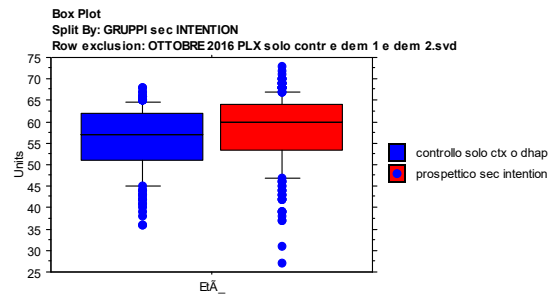
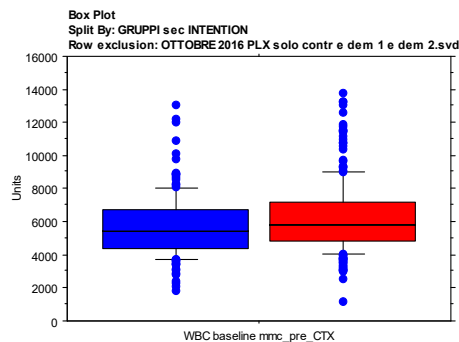
Frequency Distribution for ATTUALE_mobilizz_tipo

Split By: GRUPPI sec INTENTION

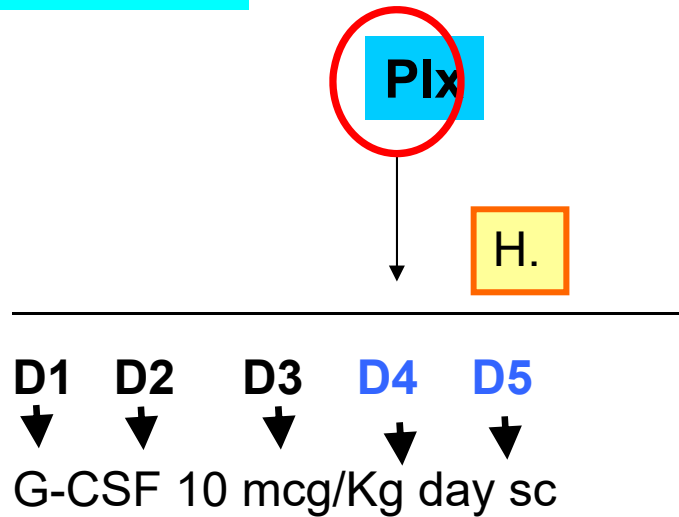
Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX solo contr e dem 1 e dem 2.svd

	Total Percent	controllo solo ctx o dhap Percent	prospettico sec intention Percent
CTX 2 gr/mq + G-CSF	31.364	0.000	52.874
CTX 4 gr/mq + G-CSF	68.636	100.000	47.126
Total	100.000	100.000	100.000

Results for totals may not agree with results for individual cells because of missing values for split variables.



PLERIXAFOR "Schema prefissato"
+
G-CSF



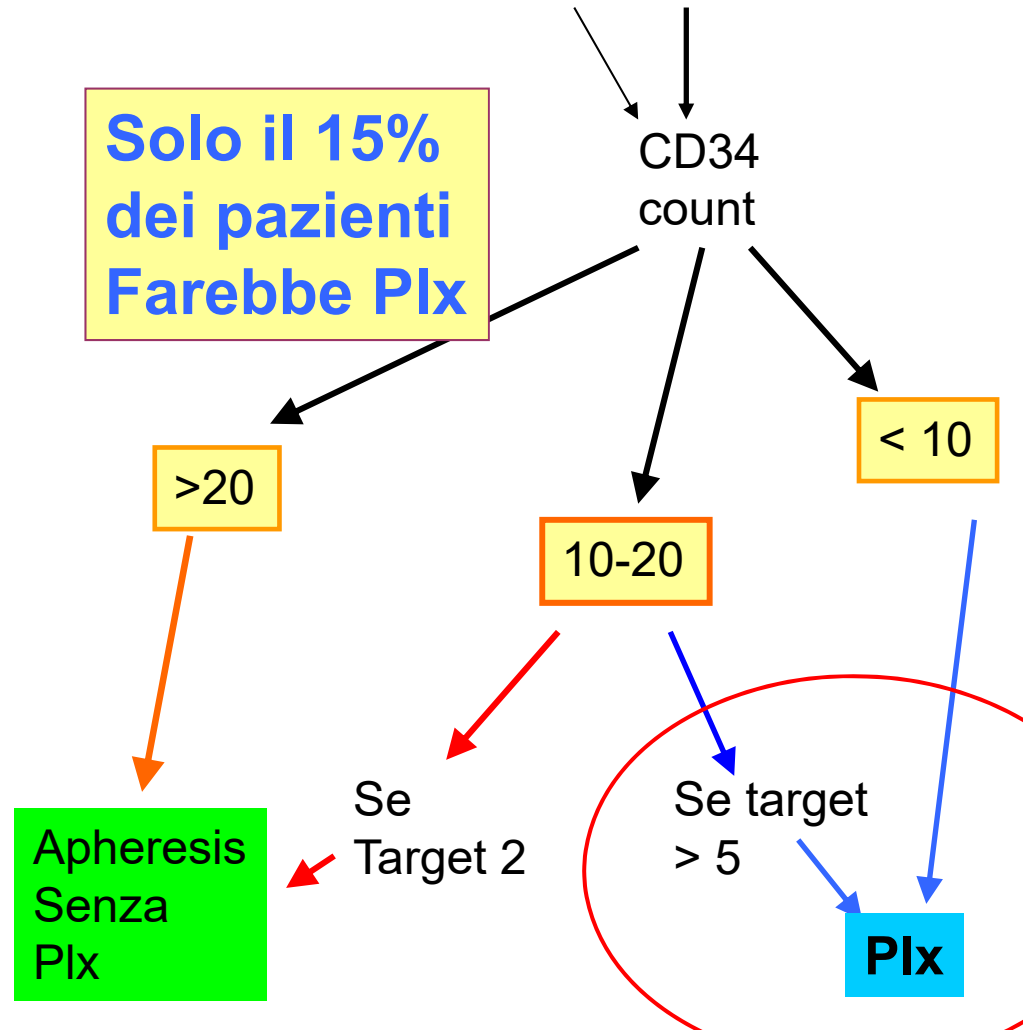
**100% dei pazienti
fa' plerixafor**

**ON DEMAND
or
PRE-EMPTIVE**

**PLERIXAFOR
+
G-CSF**

G-CSF 10 mcg/Kg day sc
D1 D2 D3 D4 D5 D6

**Solo il 15%
dei pazienti
Farebbe Plx**



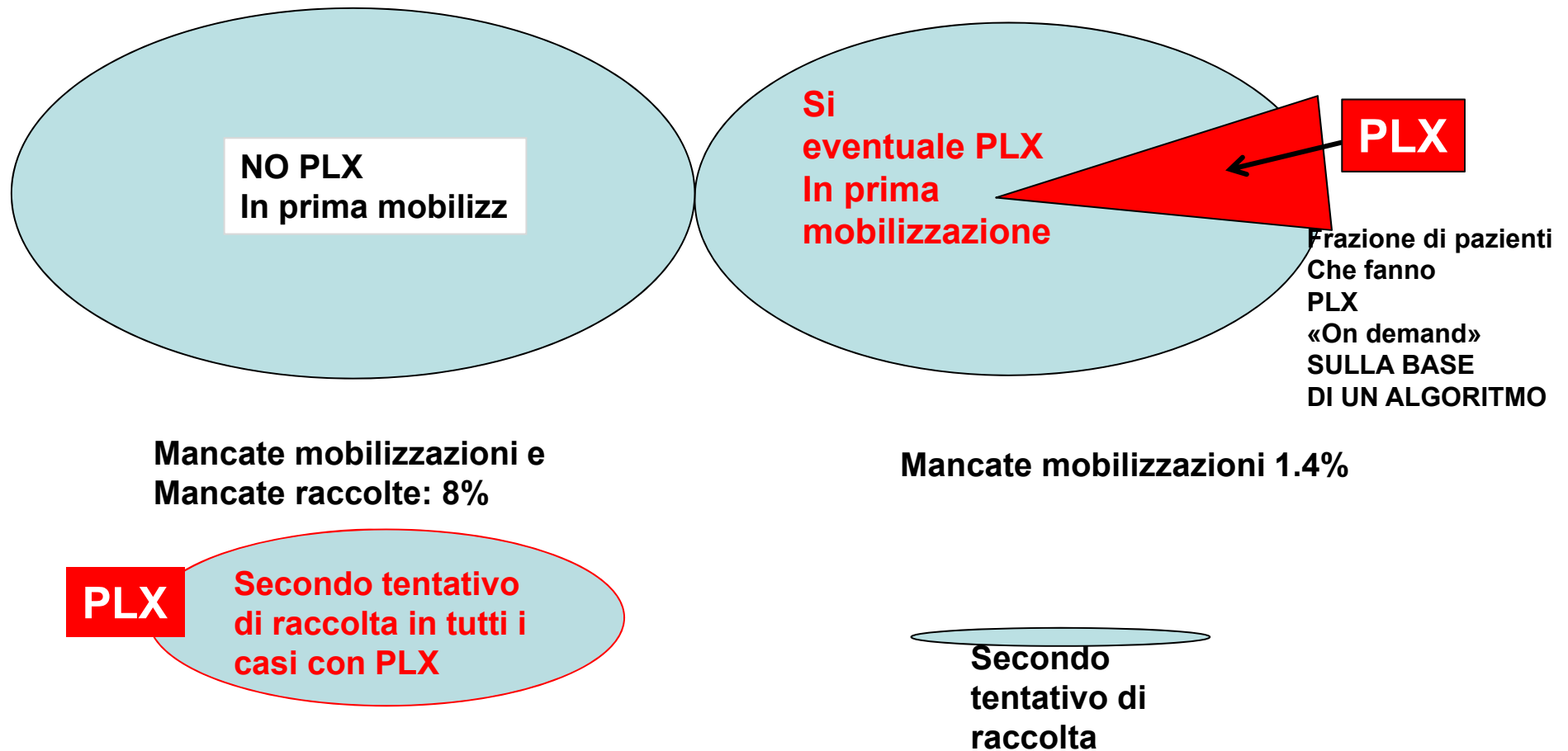
1) INEFFICIENZA DELLA MOBILIZZAZIONE

MANCATA MOBILIZZAZIONE =
PICCO CD34+ SP < 20 mmc

2) INEFFICENZA AFERETICA =

*PAZIENTE MOBILIZZANTE MA CON RACCOLTA
COMPLESSIVA < 2x10⁶/Kg*

**CONTROLLO: NO PLX: 180 pts --- PLX on demand: 265 pts
somministrato PLX in 35 paz**



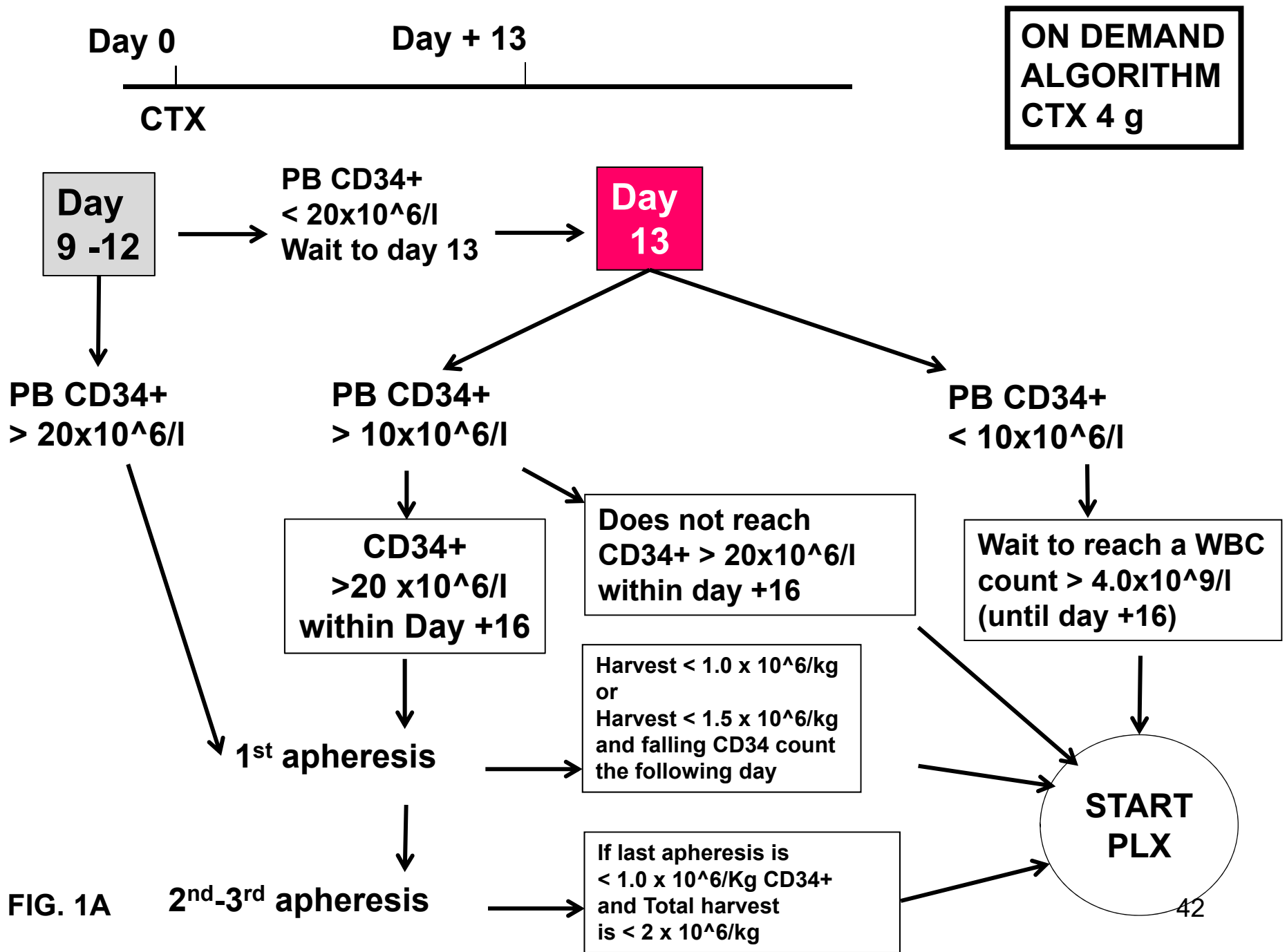
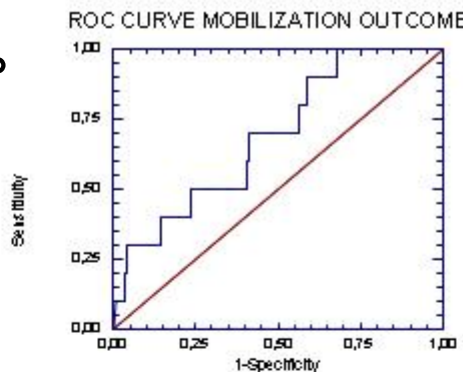


FIG. 1A

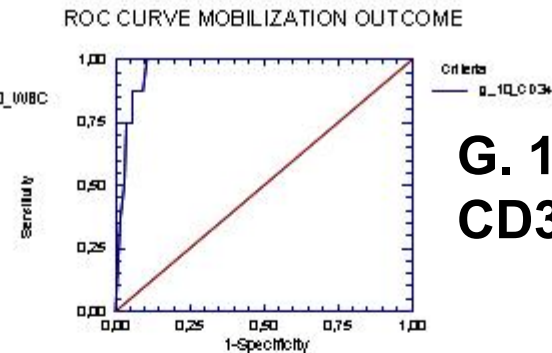
FIGURE 4

OVERALL DIAGNOSTIC RESULTS BY ROC AUC

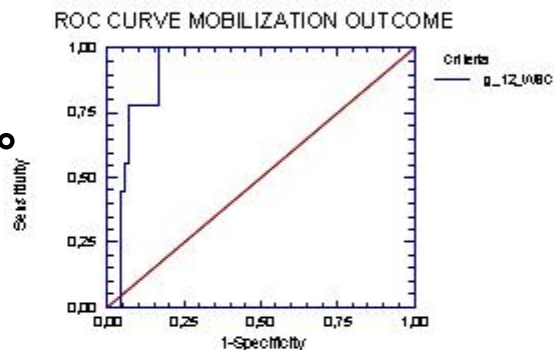
**G. 10°
WBC**



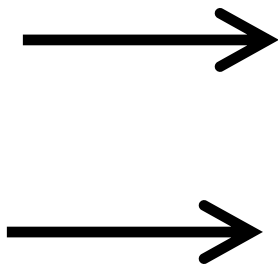
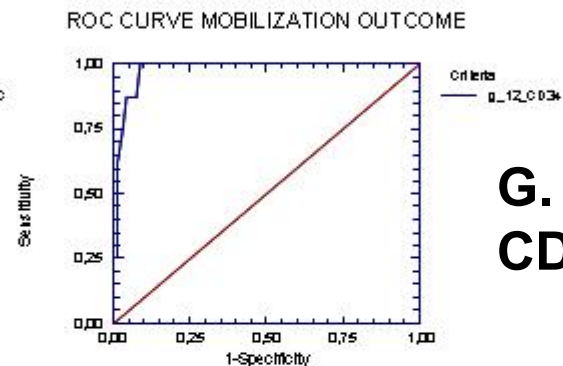
**G. 10°
CD34+**



**G. 12°
WBC**



**G. 12°
CD34+**



	Estimate of AUC	Standard Error	Prob Level
d_10_CD34	0,96514	0,01719	0,0000
d_10_WBC	0,68991	0,08367	0,0116
d_12_CD34	0,97668	0,01566	0,0000
d_12_WBC	0,92175	0,03157	0,0000
d_13_CD34	1.00000	0.00000	0.0000

DOPO ENDOXAN 4 GRAMMI I PAZIENTI CHE A GG + 13 HANNO < 10 CD34 MICROL
NON MOBILIZZANO NEL 100% DEI CASI

DAY	CD 34+ in PB	failed mobilization
D 10	< 5	60%
	5 - 20	31%
D11	< 5	90%
	5 - 20	61%
D 12	< 5	85%
	5 - 20	72%
D 13	< 10	100%
	10 - 20	0%

Frequency Distribution for numero_di_aferesi

Split By: GRUPPI sec INTENTION

Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX solo contr e dem 1 e dem 2.svd

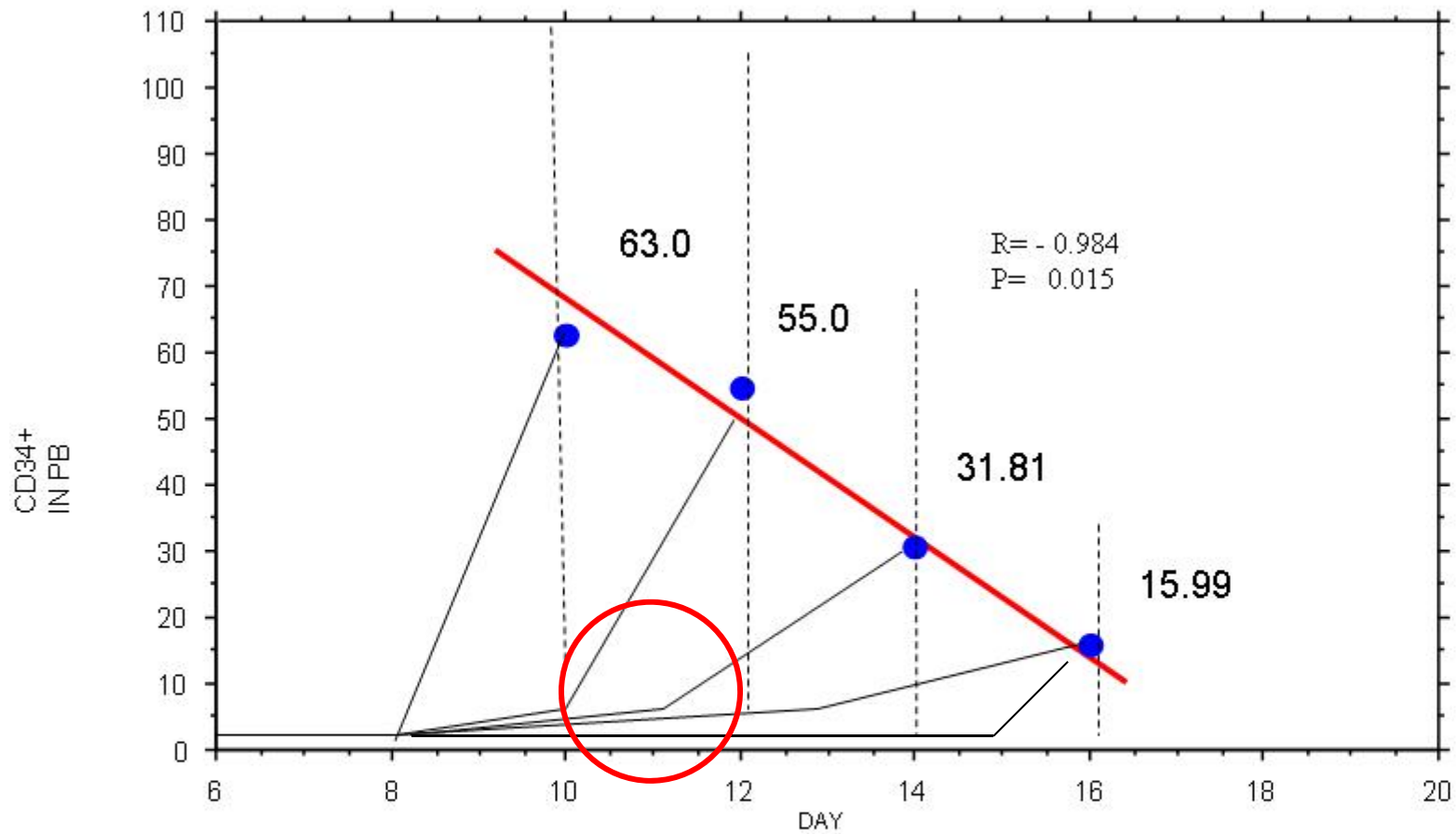
	Total Percent	controllo solo ctx o dhap Percent	prospettico sec intention Percent
0	4.045	8.333	1.136
1	61.798	65.000	59.848
2	23.146	19.444	25.379
3	6.742	5.556	7.576
4	2.921	1.111	4.167
5	1.124	.556	1.515
10	.225	0.000	.379
Total	100.000	100.000	100.000

Results for totals may not agree with results for individual cells because of missing values for split variables.

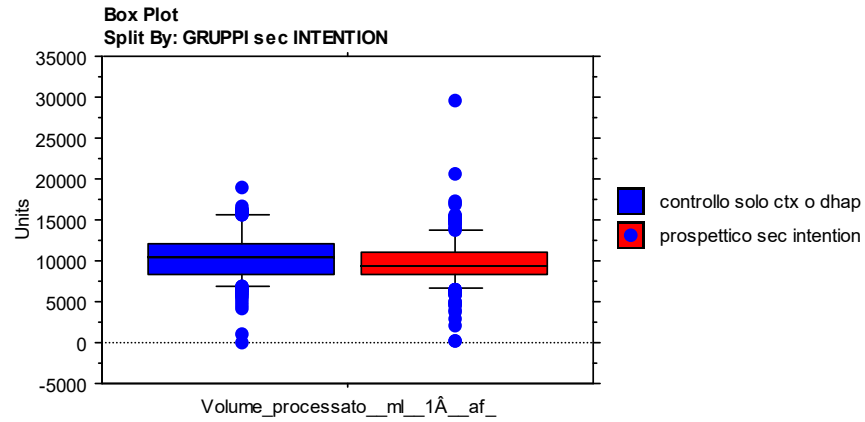
	BELOW 4.5	OVER 4.5	Totals
Historical Controls	44	94	138
PLX on demand	18	120	138
Totals	62	214	276

	BELOW 4.5	OVER 4.5	Totals
Historical Controls	31.884	68.116	100.000
PLX on demand	13.043	86.957	100.000
Totals	22.464	77.536	100.000

FIGURE 3



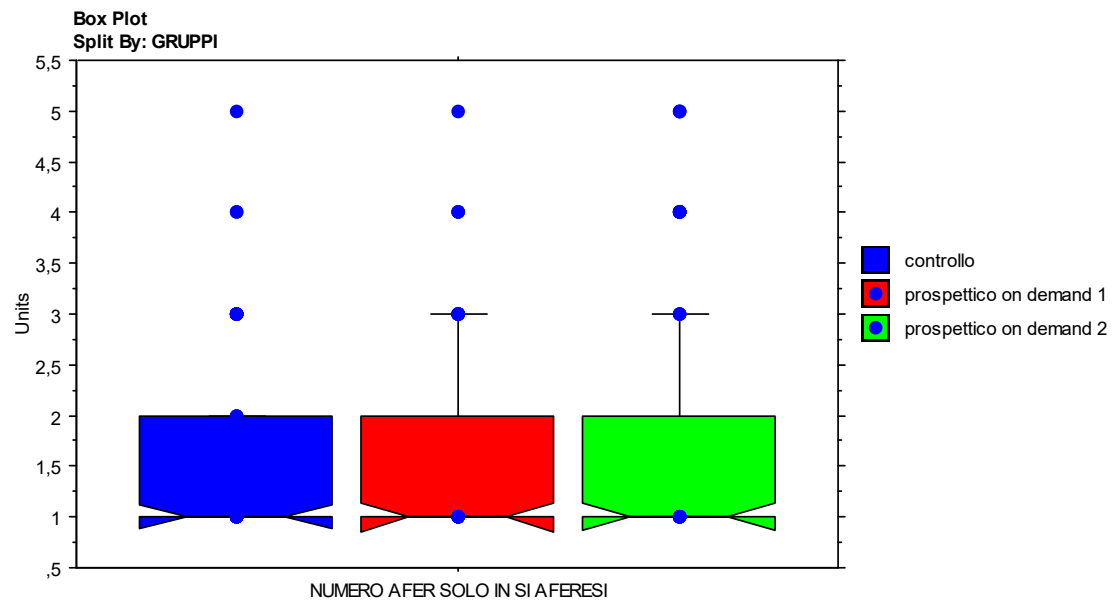
L'UPSURGE A G +10 CORRELA CON IL PICCO FINALE RAGGIUNTO SUCCESSIVAMENTE A G- +13 / +16

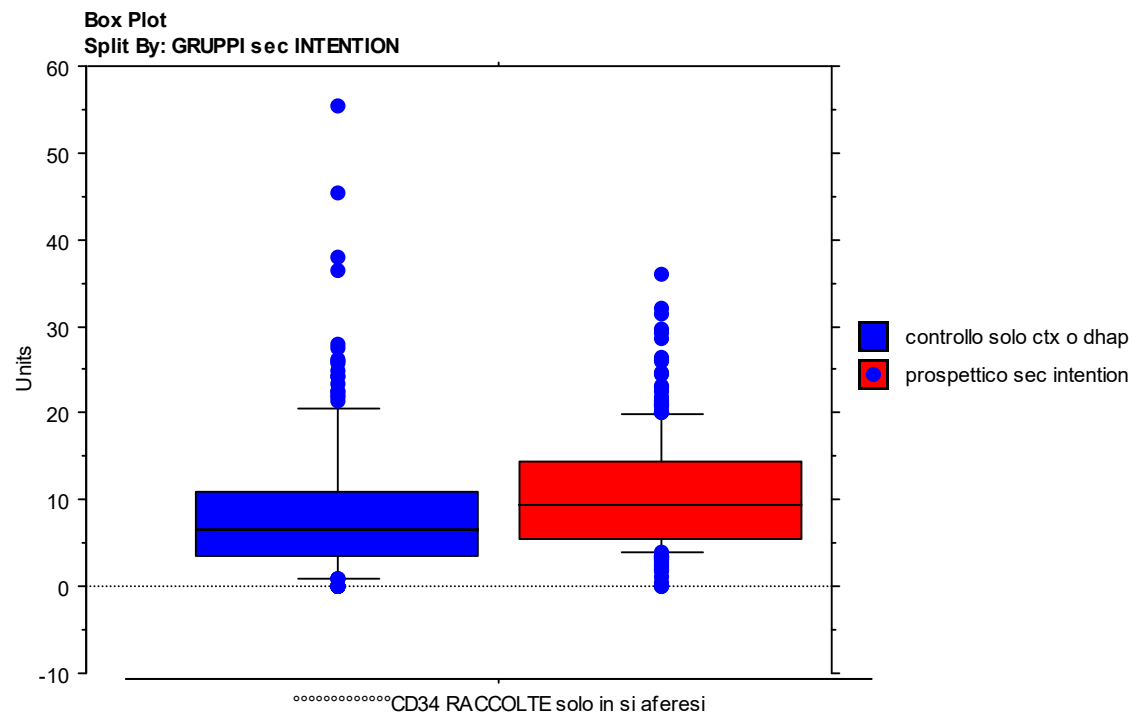


Descriptive Statistics
Split By: GRUPPI sec INTENTION

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
Volume_processato_ml_1^af_, Total	10046,969	3072,416	149,919	420	0,000	29600,000	26
Volume_processato_ml_1^af_, controllo solo ctx o dhap	10489,054	3098,943	240,525	166	0,000	19000,000	15
Volume_processato_ml_1^af_, prospettico sec intention	9753,138	3031,245	190,573	253	126,000	29600,000	11

Results for totals may not agree with results for individual cells because of missing values for split variables.





Descriptive Statistics
Split By: GRUPPI sec INTENTION

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
CD34 RACCOLTE solo in si aferesi, Total	9,934	7,413	,352	444	0,000	55,320	2
CD34 RACCOLTE solo in si aferesi, controllo solo ctx o dhap	8,823	8,458	,629	181	0,000	55,320	0
CD34 RACCOLTE solo in si aferesi, prospettico sec intention	10,700	6,519	,403	262	0,000	36,000	2

Results for totals may not agree with results for individual cells because of missing values for split variables.

Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

John F. DiPersio,¹ Edward A. Stadtmauer,² Auayporn Nademanee,³ Ivana N. M. Micallef,⁴ Patrick J. Stiff,⁵ Jonathan L. Kaufman,⁶ Richard T. Maziarz,⁷ Chitra Hosing,⁸ Stefan Fröhnehauf,⁹ Mitchell Horwitz,¹⁰ Dennis Cooper,¹¹ Gary Bridger,¹² and Gary Calandra,¹² for the 3102 Investigators

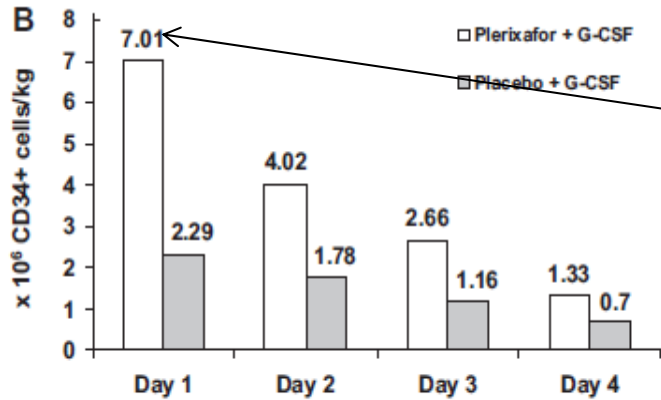
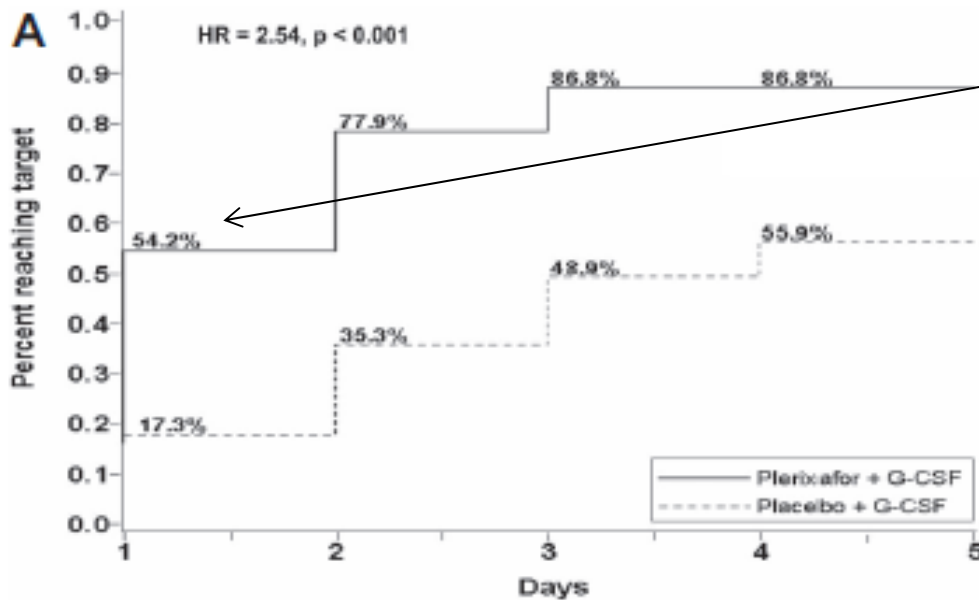


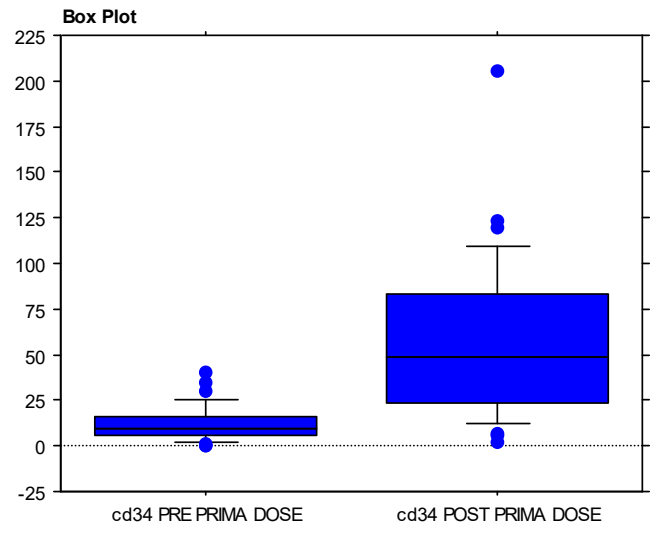
Figure 3. Kinetics of CD34/kg collection. (A) Kaplan-Meier estimate of proportion



CD34/Kg alla 1° aferesi

9.9x10e6
(mediana)

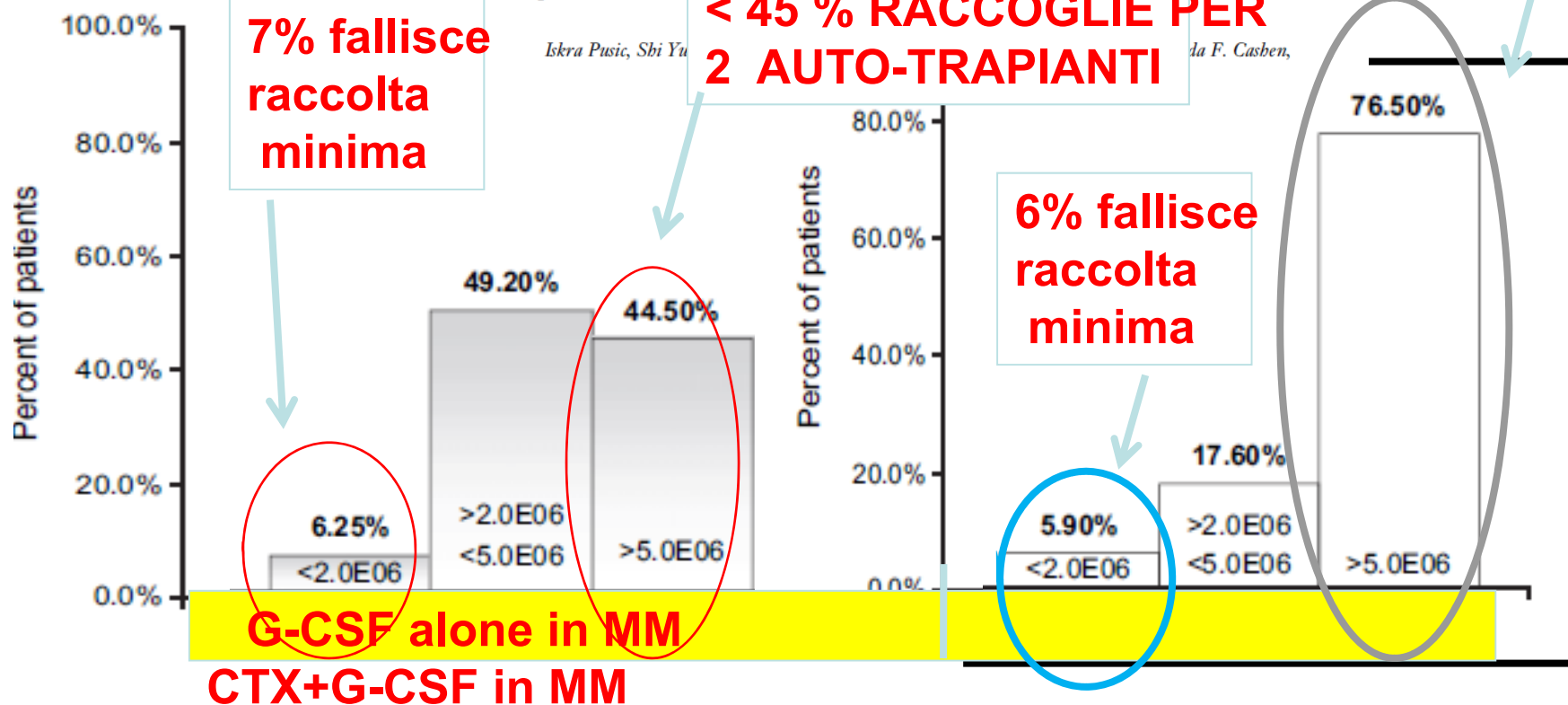
72% dei paz
> 6x10e6/Kg
Alla 1° aferesi



- sensitivity (n° of patients who had a positive test and a failed mobilization/all patients who failed mobilization);
- false positive rate (n° of patients who had positive test and a successful mobilization/ all patients who had a successful mobilization);
- specificity (n° of patients having a negative test and successful mobilization/all patients who had a successful mobilization)
- and positive predictive value (n° of patients with positive test and a failed mobilization/all patients who had a positive test).

Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation

75 % RACCOGLIE PER 2 AUTO-TRAPIANTI



ANCHE CONSIDERANDO UNA QUTA MINIMA DI 5x10e6/Kg CD34+ , SOLO IL 44.5% DEI PAZIENTI RACCOGLIE PER 2 TRAPIANTI

Ottimizzare nella raccolta di CSE

**Aumentare l'efficacia nelle procedure di
mobilizzazione e raccolta:**

**(% di successi e di fallimenti della fase di
mobilizzazione)**

**(% di successi e di fallimenti nella raccolta minima)
(% di successo e fallimento nella raccolta ottimale)**

**Impiegare le risorse minime indispensabili per
ottenere i risultati attesi quindi migliorare
l'efficienza, intesa come rapporto fra
RISULTATI/RISORSE**

Descriptive Statistics

Split By: GRUPPI

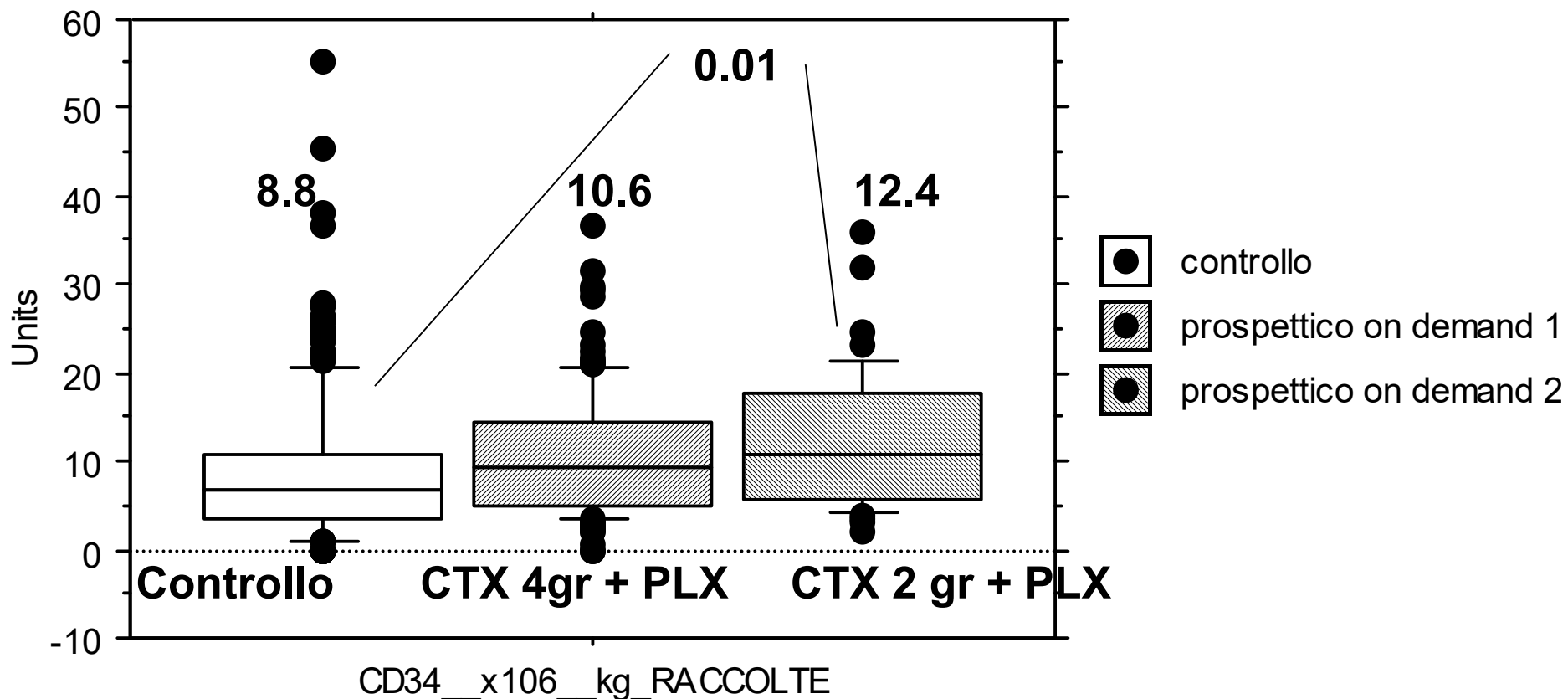
Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	CD34_x106_kg_RACCOLTE, Total	CD34_x106_kg_RACCOLTE, controllo	CD34_x106_kg_RACCOLTE, prospettico on demand 1	CD34_x106_kg_RACCOLTE, prospettico on demand 2
Mean	9.919	8.836	10.636	12.476
Std. Dev.	7.986	8.451	7.128	7.736
Std. Error	.427	.628	.632	1.208
Count	349	181	127	41
Minimum	0.000	0.000	0.000	1.850
Maximum	55.320	55.320	36.500	36.000
# Missing	0	0	0	0

Box Plot

Split By: GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

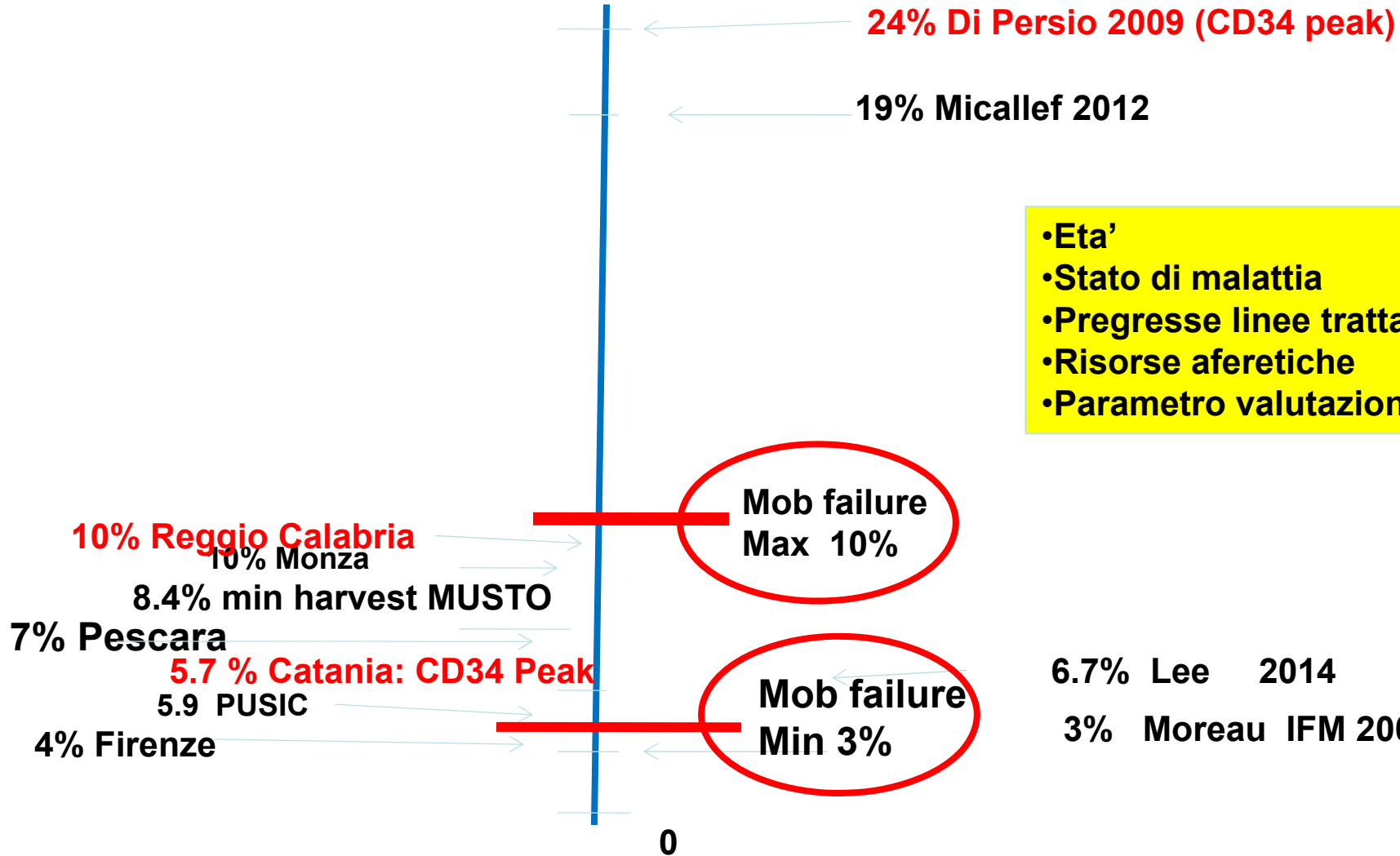


ON DEMAND-1 RISULTATI FINALI 2016 - NELLO STRATO "MIELOMA"

	Failure of CD34+ mobilization in PB (CD34+ <20 cells/ μ l)	Failure of minimal harvest (CD34+ <2.0 \times 10 ⁶ /kg)	Failure of optimal harvest (CD34+ <4.0 \times 10 ⁶ /kg)	Mean Cost per patient
On demand PLX-1 study (n 111)	3/111 2.7%	3/111 2.7%	18/111 16.2%	3,894 €
Control Group (n 183)	15/181 8.2%	29/181 16.0%	54/181 29.8%	3,354 €
P (univariate comparison)	0.054	0.0004	0.008	
P (adjusted for comparisons*)	NS	0.006	0.050	57

**FAILURE RATE USING
CTX+G-CSF
IN PBSC MOBILIZATION (MM).**

**FAILURE RATE USING
G-CSF ALONE
IN PBSC MOBILIZATION (MM).**



- Eta'
- Stato di malattia
- Progressive linee trattamento
- Risorse aferetiche
- Parametro valutazione

Fattori che possono compromettere la sicurezza della Procedura e ridurre i risultati clinici complessivi

Sorveglianza sui rari ma possibili Eventi avversi durante la terapia con G-CSF:

CNS emorragia per rottura malformazioni AV del SNC

Pneumopatie interstiziali

MAS

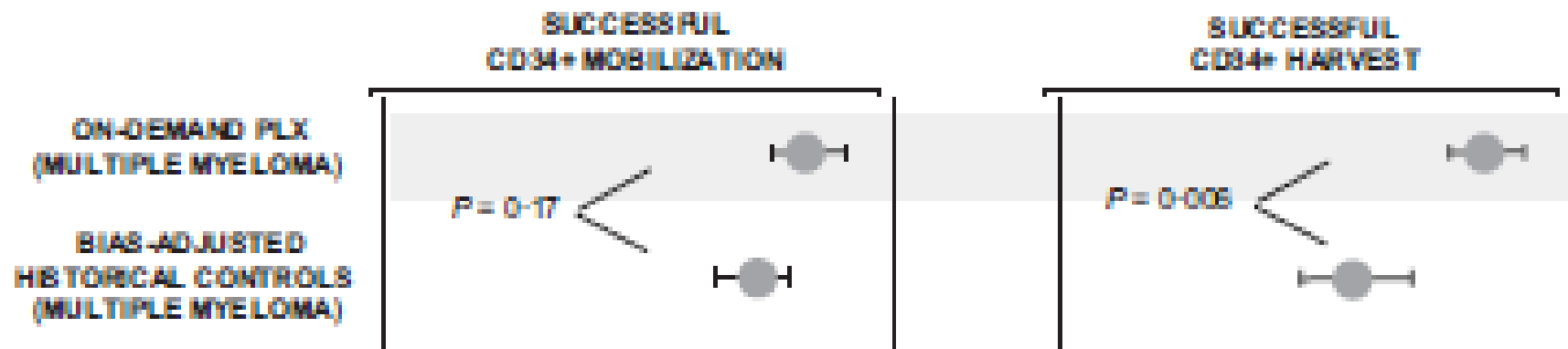
flares di malattie autoimmuni

predisposizione a eventi trombotici (IMA)

Table V. Evaluation of economic costs for first and second mobilization attempts in 100 multiple myeloma patients using 'on-demand PLX in association with CTX and G-CSF' or 'conventional mobilization based on CTX and G-CSF'.

Cost of mobilization and harvest in 100 mm patients	Chemotherapy plus G-CSF at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF	Chemotherapy plus G-CSF plus PLX 'on-demand' at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF
PLX need during first mobilization	0/100 patients	10/100 patients
Cost of first mobilization without PLX	$100 \times 3354 = \text{€}335\,400$	$90 \times 3354 = \text{€}301\,860$
Cost of first mobilization using PLX	€0	$10 \times 10\,854 = \text{€}100\,854$
Cost of first mobilization	€335 400 →	€402 714
Salvage mobilization requirement	12/100 patients	2/100 patients
Cost of second mobilization	$12 \times 10\,854 = \text{€}130\,248$	$2 \times 10\,854 = \text{€}21\,708$
Total cost of first and second mobilizations	€465 648 →	€424 442

G. Milone *et al*



FATTORI CRITICI NEL RIDURRE L'IMPATTO ECONOMICO DEL PLERIXAFOR

- Risorse aferetiche,
- DEFINIZIONE DEL PERCORSO
TERAPEUTICO “MOBILIZZAZIONE CSE”.

Frequency Distribution for ***esito_attuale__mobilizz_o_non_mobilizz dopo PLX**
Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX on Demand 1+2.svd

	Count	Percent
no mobilizz	1	1.020
si mobilizz	97	98.980
Total	98	100.000

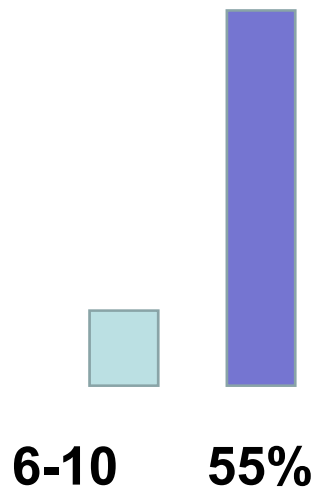
Frequency Distribution for °°°°°°esito_raccolta SUP A 2
Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX on Demand 1+2.svd

	Count	Percent
raccolta insuff inf 2 kg	2	2.041
raccolta suff sup 2 Kg	96	97.959
Total	98	100.000

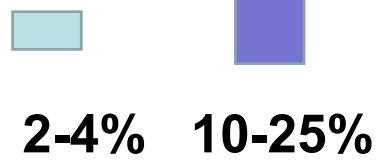
Frequency Distribution for ^^^^^^^^^^^^^^CD34 in due e 4
Row exclusion: OTTOBRE 2016 PLX on Demand 1+2.svd

	Count	Percent
below 4×10^6 /Kg	7	7.447
over 4×10^6 7Kg	87	92.553
Total	94	100.000

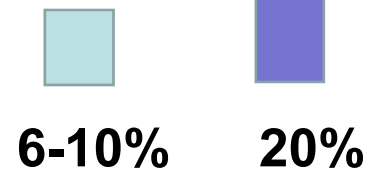
**G-CSF
alone**



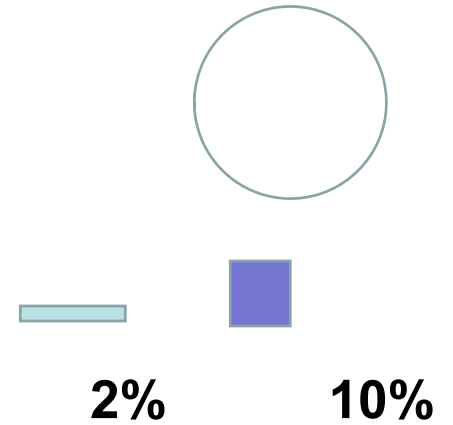
G-CSF+PLX



CTX+G-CSF

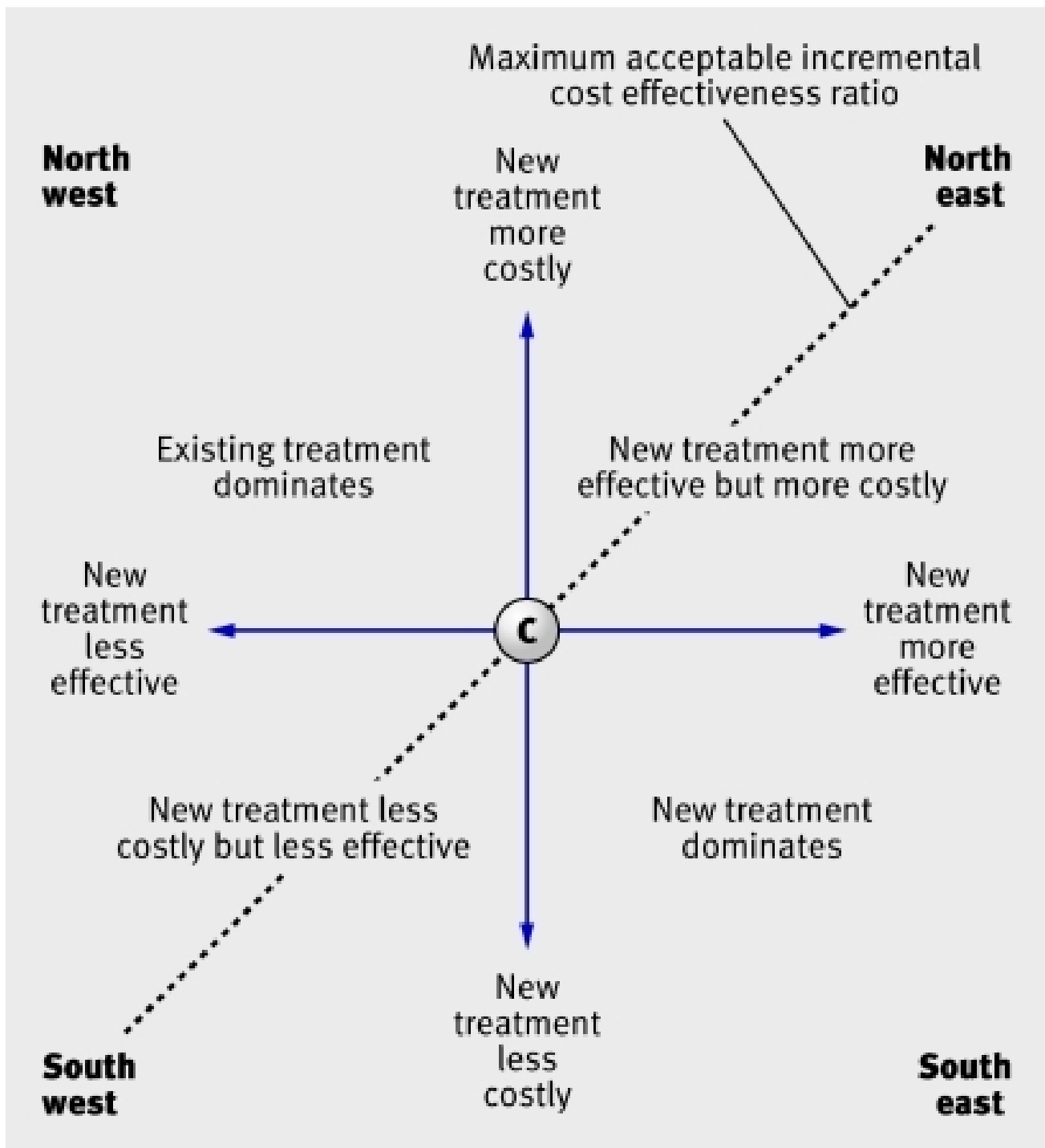


**CTX low dose
+
G-CSF
+/-
PLX on demand**



FATTORI CRITICI NEL RIDURRE L'IMPATTO ECONOMICO DEL PLERIXAFOR

- Risorse aferetiche,
- DEFINIZIONE DEL PERCORSO
TERAPEUTICO “MOBILIZZAZIONE CSE”.
- **UTILIZZO PLX SECONDO LA MODALITA'
MIGLIORE SUL PIANO DEL
COSTO/EFFICACIA”**



$$\text{CE ratio} = \frac{\text{cost}_{\text{new strategy}} - \text{cost}_{\text{current practice}}}{\text{effect}_{\text{new strategy}} - \text{effect}_{\text{current practice}}}$$

Table V. Evaluation of economic costs for first and second mobilization attempts in 100 multiple myeloma patients using 'on-demand PLX in association with CTX and G-CSF' or 'conventional mobilization based on CTX and G-CSF'.

	Chemotherapy plus G-CSF at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF	Chemotherapy plus G-CSF plus PLX 'on-demand' at first mobilization and salvage mobilization using PLX + G-CSF
PLX need during first mobilization	0/100 patients	10/100 patients
Cost of first mobilization without PLX	$100 \times 3354 = \text{€}335\,400$	$90 \times 3354 = \text{€}301\,860$
Cost of first mobilization using PLX	€0	$10 \times 10\,854 = \text{€}100\,854$
Cost of first mobilization	€335 400	€402 714
Salvage mobilization requirement	12/100 patients	2/100 patients
Cost of second mobilization	$12 \times 10\,854 = \text{€}130\,248$	$2 \times 10\,854 = \text{€}21\,708$
Total cost of first and second mobilizations	€465 648	€424 442

E' POSSIBILE MANTENERE EFFICACIA E RIDURRE IL COSTO ?

OBSERVATIONAL STUDY

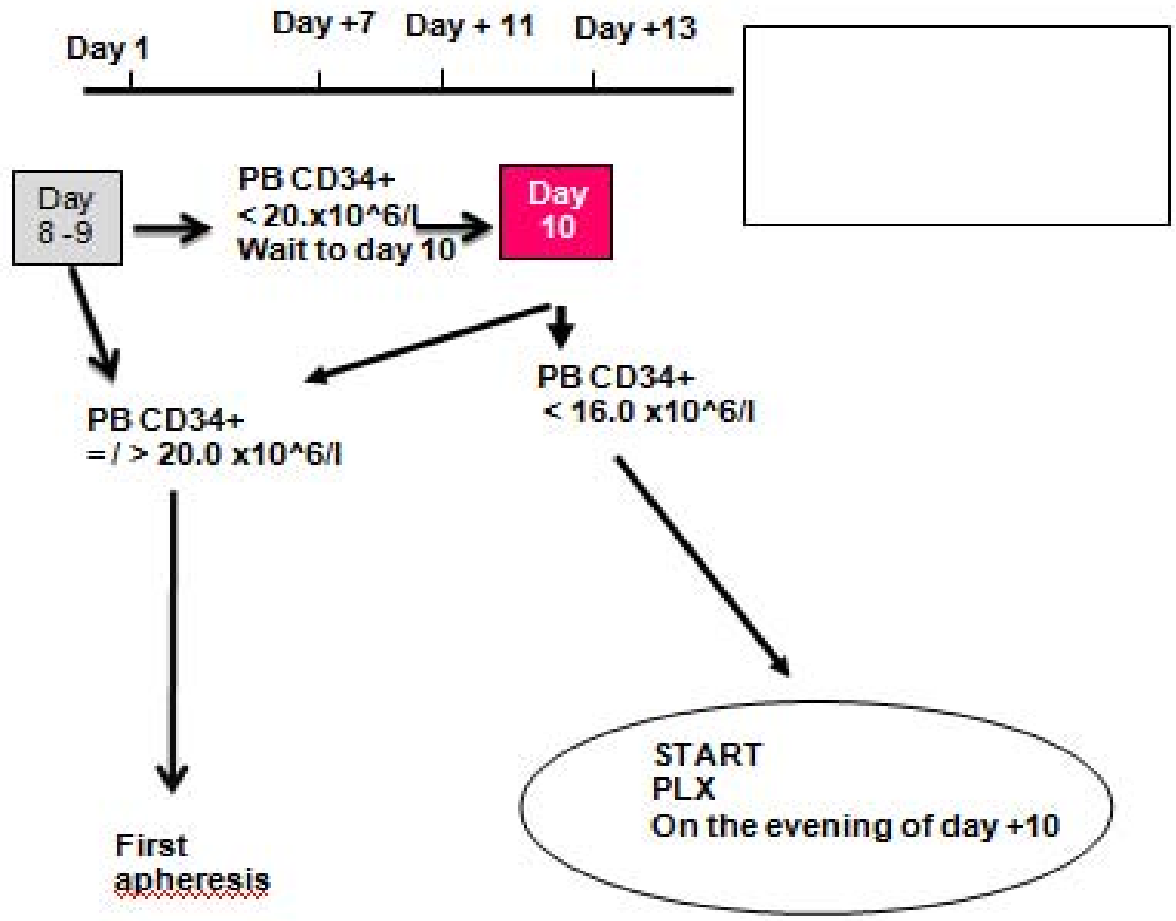
**“Plerixafor On Demand in combination with low-dose Cyclophosphamide (2.0 g/m²) and G-CSF 10 mcg/kg for the mobilization of HSC in Multiple Myeloma
Study Number: MOZOBL07213**

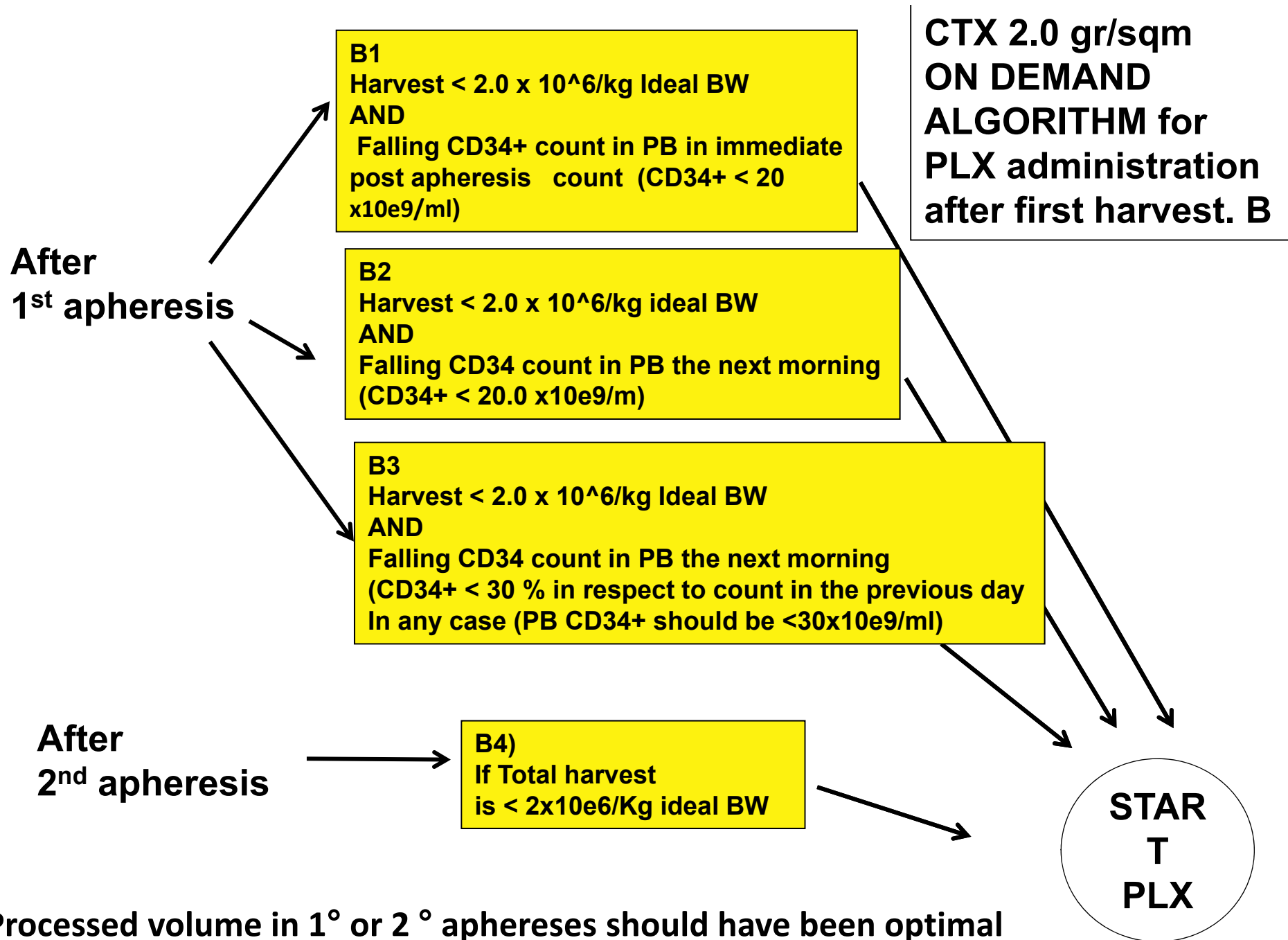
The use of "Low Dose CTX (2.0 g/m²)" involves, in comparison to “Intermediate Dose of CTX” (4 g / m²), clinical advantages:

-- such as a lower incidence of febrile neutropenia (6% versus 38%) (Shimura 2013),

-- lower need for hospitalization and lower use of antibiotics.

PLX-on-demand in combination with CY Low Dose (2.0 g/m²) may enhance the ability of mobilization of this CY schedule maintaining its advantage of a low incidence of febrile neutropenia and allowing for the improvement of aphaeretic harvest capability that is needed today in treating MM.





Processed volume in 1^o or 2^o aphereses should have been optimal (at least 1.5 blood volume).

FEATURES OF n. 41 ASSESSABLE PATIENTS PROSPECTIVE STUDY	On demand PLX-2 + CTX 2gr+ G-CSF
Age	57.7
WBC	6.822
PLT	230.000
CTX 2 gr/sqm	100.%
Less than 3 previous lines of chemotherapy	100%
Previous Radiotherapy	2.4%
MM	100%

41pts

(0 pt mobilization interrupted)

41pts
assessable
for PLX need

0 pts excluded

since were not treated according to algorithm:

0 did not receive PLX in spite of failed mob

0 did not receive PLX in spite of low apheresis yield

41pts received correct treatment and are assessable for response

Rate of PLX use

MM= n. 41

Predictive value of ALGORITHM

(% of successful mobilization in the group predicted to have a successful mobilization)

Overall results

(In the whole population registered)

Effectiveness of PLX in patients actually treated

(% of successful mobilization in the group treated with PLX)

41 patients ON DEMAND prediction after MOB with CTX 2 gr

**Negative Predictive Value
of algorithm in
identification of good
mobilizer: 100%**

**36/36 were predicted to be good
mobilizers, 100% of these patients had
a successful harvest
(CD34+ >2x10e6/Kg)**

NEED FOR PLX

MM (5/41): 12.1%

INTERIM RESULTS OF
PROSPECTIVE STUDY N.2

**EFFICACY OF PLX ON DEMAND
IN PATIENTS PREDICTED TO FAIL MOBILIZATION AND
HARVEST:**

**Successful mobilization
(CD34+ >20 mmc in PB) = 100%**

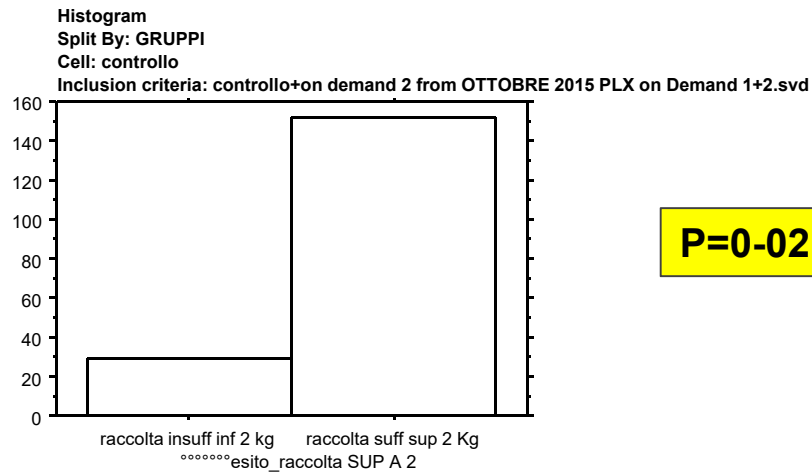
Successful Harvest (CD34+ harvested > 2x10e6/Kg) = 80%

PROSPECTIVE ON DEMAND 2 STUDY INTERIM RESULTS:

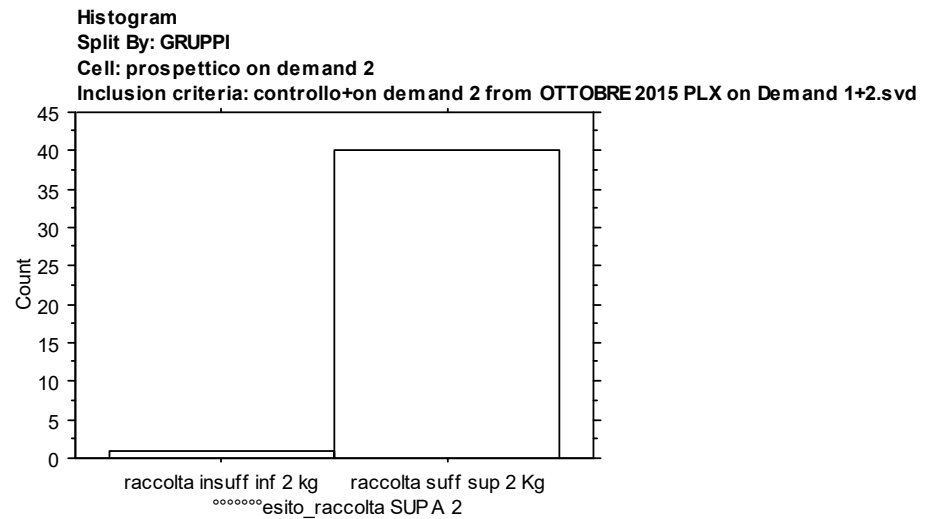
	Successful MOBILIZATION (CD34+ > 20/mm ³)	Failed MOB.	Started apheresis	Harvest >2x10 ⁶ /Kg	Harvest >4 x10 ⁶ /Kg
OVERALL n. 41	n. 41	n. 0	n.	n. 40	n. 37
%	100%	0%		97.6% Failure 2.4%	90%

Percents of Column Totals for ***esito_raccolta SUP A 2, GRUPPI**
Inclusion criteria: controllo+on demand 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	controllo	prospettico on demand 2	Totals
raccolta insuff inf 2 kg	16.022	2.439	13.514
raccolta suff sup 2 Kg	83.978	97.561	86.486
Totals	100.000	100.000	100.000



P=0-02



Descriptive Statistics

Split By: GRUPPI

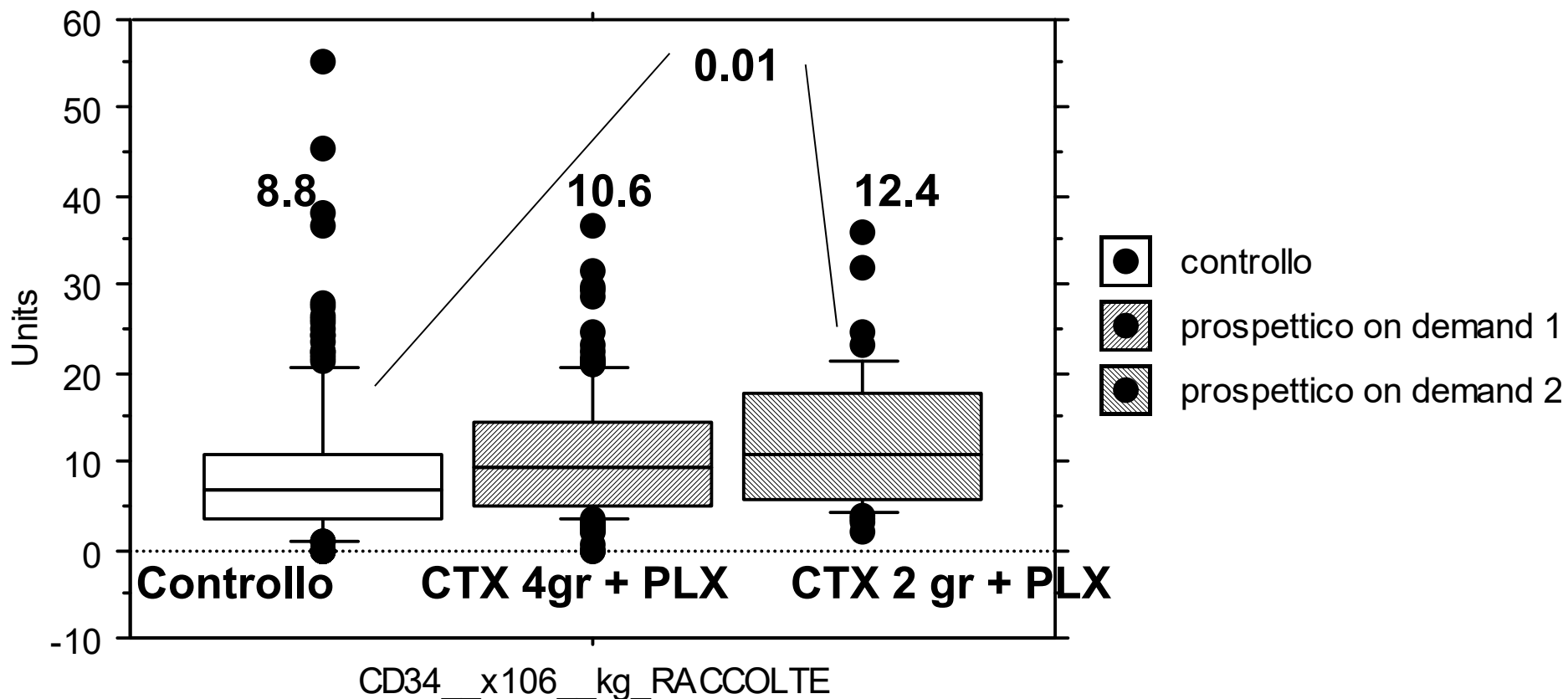
Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	CD34_x106_kg_RACCOLTE, Total	CD34_x106_kg_RACCOLTE, controllo	CD34_x106_kg_RACCOLTE, prospettico on demand 1	CD34_x106_kg_RACCOLTE, prospettico on demand 2
Mean	9.919	8.836	10.636	12.476
Std. Dev.	7.986	8.451	7.128	7.736
Std. Error	.427	.628	.632	1.208
Count	349	181	127	41
Minimum	0.000	0.000	0.000	1.850
Maximum	55.320	55.320	36.500	36.000
# Missing	0	0	0	0

Box Plot

Split By: GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd



Percents of Column Totals for ^^^^^^^^^^^^CD34 in due e 4, GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	controllo	prospettico on demand 1	prospettico on demand 2	Totals
below 4x10 ⁶ /Kg	29.834	16.535	9.756	22.636
over 4 x10 ⁶ 7Kg	70.166	83.465	90.244	77.364
Totals	100.000	100.000	100.000	100.000

Fisher test: 0.009

Frequency Distribution for numero_di_aferesi

Split By: GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	Total Percent	controllo Percent	prospettico on demand 1 Percent	prospettico on demand 2 Percent
0	5.158	8.287	2.362	0.000
1	63.037	65.193	51.181	90.244
2	22.923	19.337	33.858	4.878
3	6.590	5.525	9.449	2.439
4	1.433	1.105	2.362	0.000
5	.860	.552	.787	2.439
Total	100.000	100.000	100.000	100.000

Percents of Row Totals for GRUPPI, CD34 e 6

Inclusion criteria: A controllo e ondemand 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	below 6cd34kg	over6cd34kg	Totals
controllo	45.856	54.144	100.000
prospettico on demand 2	26.829	73.171	100.000
Totals	42.342	57.658	100.000

Frequency Distribution for CD34 e 6

Split By: GRUPPI, numero_di_aferesi

Inclusion criteria: A controllo e ondemand 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	below 6cd34kg	over6cd34kg	Total
Total Count	94	128	222
Total Percent	42.342	57.658	100.000
controllo, 0 Count	15	0	15
controllo, 0 Percent	100.000	0.000	100.000
controllo, 1 Count	38	80	118
controllo, 1 Percent	32.203	67.797	100.000
controllo, 2 Count	21	14	35
controllo, 2 Percent	60.000	40.000	100.000
controllo, 3 Count	8	2	10
controllo, 3 Percent	80.000	20.000	100.000
controllo, 4 Count	0	2	2
controllo, 4 Percent	0.000	100.000	100.000
controllo, 5 Count	1	0	1
controllo, 5 Percent	100.000	0.000	100.000
prospettico on demand 2, 1 Count	10	27	37
prospettico on demand 2, 1 Percent	27.027	72.973	100.000
prospettico on demand 2, 2 Count	1	1	2
prospettico on demand 2, 2 Percent	50.000	50.000	100.000
prospettico on demand 2, 3 Count	0	1	1
prospettico on demand 2, 3 Percent	0.000	100.000	100.000
prospettico on demand 2, 5 Count	0	1	1
prospettico on demand 2, 5 Percent	0.000	100.000	100.000

Descriptive Statistics

Split By: GRUPPI

Inclusion criteria: A controllo e ondemand 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Dem:

	C... C...	CD34 raccolte alla prim...
Mean	# 9	11.310
Std. Dev.	# 9	8.157
Std. Error	# #	1.274
Count	# #	41
Minimum	# .3	1.200
Maximum	# #	36.000
# Missing	# #	0
Variance	# #	66.532
Coef. Var.	# 1	.721
Range	# #	34.800
Sum	# #	463.690
Sum Squares	# #	7905.377
Geom. Mean	# 6	8.444
Harm. Mean	# 3	5.816
Skew ness	# 2	1.072
Kurtosis	# 6	.973
Median	# 6	9.900
IQR	# 8	12.458
Mode	# 1	.
10% Tr. Mean	# 7	10.330
MAD	# 4	5.430

CONCLUSIONI:

La mancanza di definizione nel processo della mobilizzazione E Raccolta delle CSE comporta inefficienze non trascurabili e sembra essere la causa dei differenti Risultati fra i vari centri

Anche le risorse aferetiche disponibili costituiscono un fattore limitante nella Efficienza del processo.

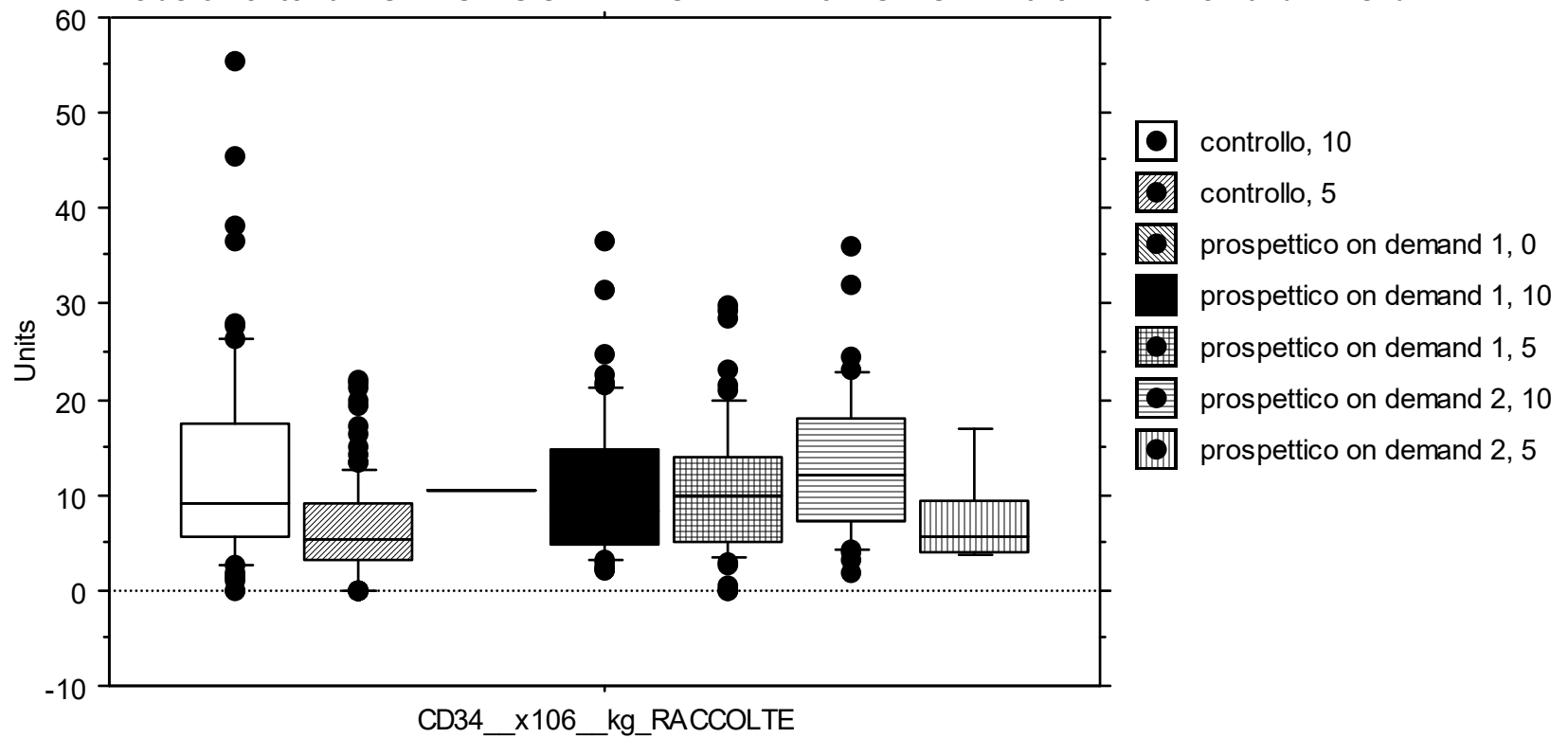
Il Plerixafor quando impiegato on demand sulla base di algoritmi validati consente di migliorare i risultati della mobilizzazione standard del MM (CTX 4 gr) e cio' senza aggravii dei costi complessivi per paziente e con un rapporto costo/beneficio di tipo accettabile.

Ipotizziamo che l'utilizzo PLX on demand + CTX 2 gr/m² + G-CSF Possa rendere il PLX on demand ancora piu' vantaggioso nei confronti della mobilizzazione standard nel MM (CTX 4gr).

Box Plot

Split By: GRUPPI, **GCSF 5 o 10**

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd



G-CSF + PLX universale

PLX= 100%

RICOVERO= 0

COSTO MEDIO/PAZ: 5.000 euro

ON DEMAND CTX 2 gr

PLX= 12% 600 euro/paz.

RICOVERO MEDIO= 3 gg: 3000 euro

COMPLICANZE INFETTIVE= 10%

COSTO MEDIO/PAZ= 4.000 euro

ON DEMAND CTX 4 gr

PLX= 9%

RICOVERO MEDIO= 4 gg

COMPLICANZE INFETTIVE=20%

COSTO MEDIO/PAZ= 5.000

APPROPRIATEZZA D'USO

Plerixafor
Come salvataggio
al secondo
Tentativo
Mobilizzazione

Nei:

“PROVEN
Poor Mobilizer”

Plerixafor
In prima mob.

Nei:

“PREDICTED
Poor Mobilizer”

(Sui dati
al baseline)

PLX +G-CSF
Chemo-free

SVILUPPO
DELL'UTILIZZO
“ON DEMAND”,

Plerixafor
“On demand”

Nei:

“actually showing
Poor mobilization”

(Sui dati
generati in corso
di mobilizzazione)

**RIDUZIONE DEI COSTI PER PLERIXAFOR QUANDO IMPIEGATO “ON DEMAND” IN PRIMA LINEA NEI “RECOGNISED POOR MOBILIZER”
VERSUS COME SALVATAGGIO**

A) COSTI quando impiegato quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione (necessaria seconda mobilizzazione)

100 pazienti	15 Non mobilizzanti		
Costo 1° mob: (3000 x 100= 300.000)	Costo 2° mob incluso Plx 8.000 x 15 = 120.000 euro		TOTALE 420.000 euro

B) l'impiego del PLERIXAFOR +G-CSF sin da un primo ciclo di mobilizzazione.

RISPARMIO DEGENZA → 300 gg di degenza= -300.000 euro

RISPARMIO 2° MOB da 15% al 5% - 80.0000

- 380.000

Aggravio Costi PLX → + 500.000 euro

COSTI 1° e 2° MOBILIZZAZIONE= 420.000

100 pazienti CTX 2 gr *
10 G-CSF + PLX on
demand

100 paz
Degenza 300.000
PLX 96.000
G-CSF
AFERESI

100 pazienti
G+PLX

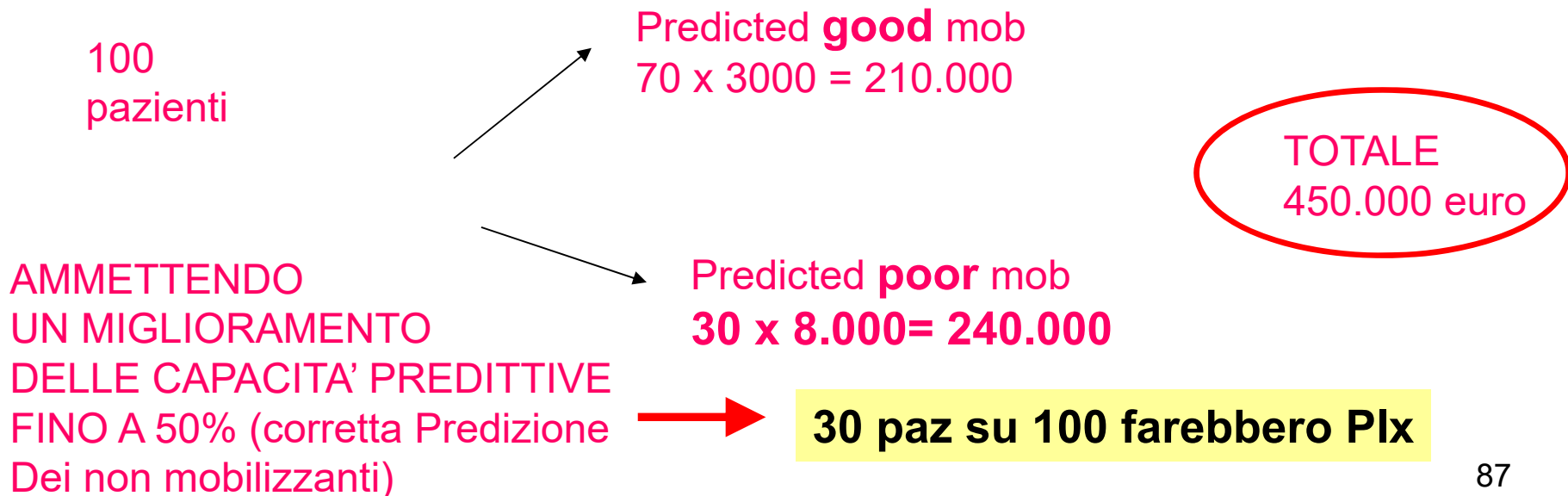
100 paz
Degenza=0
PLX 550.000
G-CSF
AFERESI

IDENTIFICARE I PREDICTED POOR MOBILIZER CON UNA SPECIFICITA' DEL 50% O INFERIORE NON SEMBRA ECONOMICAMENTE CONVENIENTE

a) Costi quando il Plx e' impiegato come salvataggio ad una seconda mob.

100 pazienti	85 Good mobilizer = 1 sola Mob	15 Non mobilizzanti = 2 Mob.	
Costo 1° mob: (3000 x 100= 300.000)	Costo 2° mob incluso Pler. 8.000 x 15= 120.000 euro	TOTALE 420.000 euro	

b) Costi quando il Plx e' impiegato sin dal prima mob sulla base di Una predetta poor mob.



**RIDUZIONE DEI COSTI PER PLERIXAFOR QUANDO IMPIEGATO “ON DEMAND” IN PRIMA LINEA NEI “RECOGNISED POOR MOBILIZER”
VERSUS COME SALVATAGGIO**

A) COSTI quando impiegato quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione (necessaria seconda mobilizzazione)

100 pazienti	15 Non mobilizzanti		
Costo 1° mob: (3000 x 100= 300.000)	Costo 2° mob incluso Plx 8.000 x 15 = 120.000 euro		TOTALE 420.000 euro

B) l'impiego del PLERIXAFOR +G-CSF sin da un primo ciclo di mobilizzazione.

RISPARMIO DEGENZA → 500 gg di degenza= 500.000 euro

RISPARMIO 2° MOB da 15% al 5%

80.0000

- 580.000

Aggravio Costi PLX →

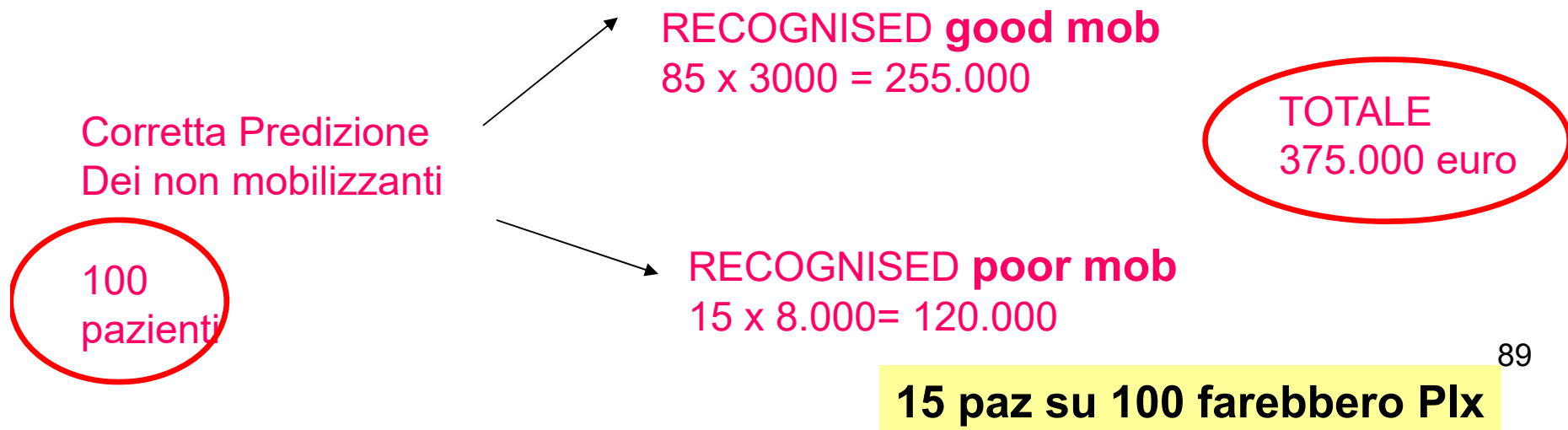
+ 500.000 euro

**RIDUZIONE DEI COSTI PER PLERIXAFOR QUANDO IMPIEGATO “ON DEMAND” IN PRIMA LINEA NEI “RECOGNISED POOR MOBILIZER”
VERSUS COME SALVATAGGIO**

A) COSTI quando impiegato quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione (necessaria seconda mobilizzazione)

100 pazienti	15 Non mobilizzanti		
Costo 1° mob: (3000 x 100= 300.000)	Costo 2° mob incluso Plx 8.000 x 15 = 120.000 euro	TOTALE	420.000 euro

B) l'impiego del PLERIXAFOR ON DEMAND sin da un primo ciclo di mobilizzazione dovrebbe poter condurre a riduzione dei costi.



**PLERIXAFOR
+
G-CSF**

“Schema prefissato”

Plx



H.

D1 D2 D3 D4 D5
↓ ↓ ↓ ↓ ↓
G-CSF 10 mcg/Kg day sc

**100% dei pazienti
fa' plerixafor**



I CRITERI PER GIUDICARE PRECOCEMENTE COME FALLITA UNA MOBILIZZAZIONE NEL CASO DI MOB BASATA SU G-CSF SONO DI FACILE INDIVIDUAZIONE E QUINDI E' FACILE UTILIZZO ON DEMAND :

Dopo G-CSF il Picco CD34 avviene con regolarita nel PB a g +5 Mentre + 4 e + 6 hanno Valori piu' bassi del 30%

Per esempio:
se picco a g. + 5 uguale a 12 mmc

Quindi:

Quel paziente potrebbe raccogliere A
g. + 5 CD34 per un totale di 1×10^6 e
g. + 6 un ulteriore $0.5 \times 10^6/\text{kg}$

Ma non arriverebbe a $2 \times 10^6/\text{kg}$

CRITERIO PER L'UTILIZZO ON DEMAND NELLA MOBILIZZAZIONE SOLO CON G-CSF:

day +4 / +5 // CD34+/ cells /mmc < 10-15

(RECOGNISED POOR MOBILIZER)

**STUDIO RETROSPETTIVO
SU 235 PAZIENTI IN TRE CENTRI**

**CATANIA
REGGIO CALABRIA
FIRENZE**

SCOPO:
STUDIARE LA CINETICA DI
MOBILIZZAZIONE
DOPO CTX 4 GRAMMI
PER **INDIVIDUARE I CRITERI
PER GIUDICARE PRECOCEMENTE E
CON SICUREZZA COME FALLITA
LA MOBILIZZAZIONE**

TALI CRITERI SONO INDISPENSABILI PER L'UTILIZZO "ON DEMAND".

Fallita mobilizzazione a g. +17-20 è stata considerata come "**Malattia**"

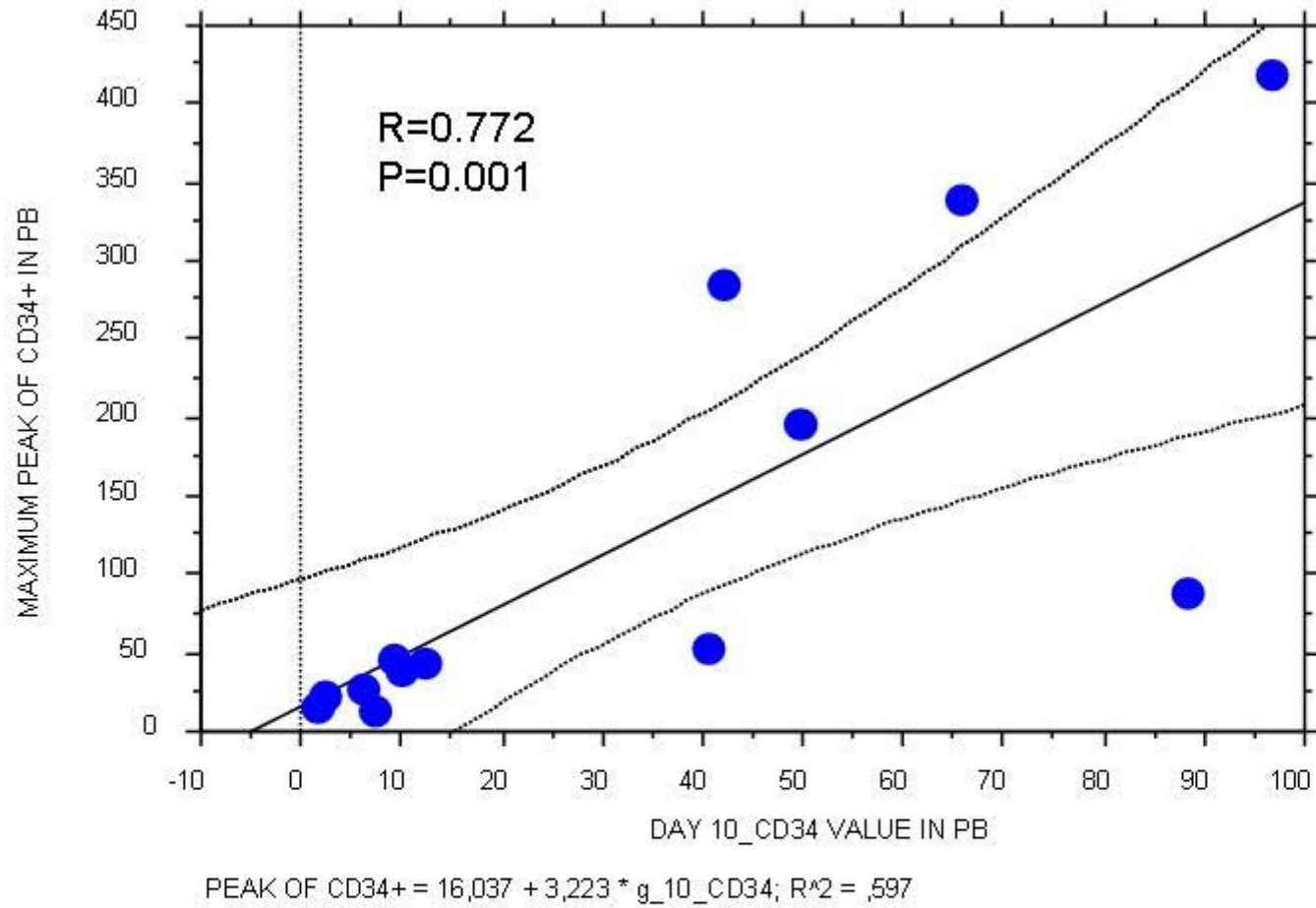
Quindi è stata valutata l'efficienza di alcuni Test diagnostici per la diagnosi di "malattia" :

WBC in PB a giorno +10, +11, +12, +13

CD34+ count IN PB +10, +11, +12, +13

Sensibilita', Specificita', Valore Predittivo Positivo, Curva ROC e AUC relativa

FIGURE 2



L'UPSURGE A G +10 CORRELA CON IL PICCO FINALE RAGGIUNTO SUCCESSIVAMENTE A G- +13 / +16



ROC Report

Page/Date/Time 1 4/15/2012 11:17:56 AM
 Database C:\Users\Utente\Desktop\16 ottobre corretto.S0
 Condition Variable Esito_attuale_mobilizzazione_code_1o_2

ROC Data for Condition = Esito_attuale_mobilizzazione_code_1o_2 using the Empirical ROC Curve

g_13_CD34 Cutoff	Count + P	Count + A	Count - P	Count - A	Sensitivity A/(A+C)	C/(A+C)	False+ B/(B+D)	Specificity D/(B+D)
2.00	3	0	9	45	0.25000	0.75000	0.00000	1.00000
3.00	4	0	8	45	0.33333	0.66667	0.00000	1.00000
4.00	6	0	6	45	0.50000	0.50000	0.00000	1.00000
5.00	8	0	4	45	0.66667	0.33333	0.00000	1.00000
7.00	9	0	3	45	0.75000	0.25000	0.00000	1.00000
8.00	10	0	2	45	0.83333	0.16667	0.00000	1.00000
10.00	12	0	0	45	1.00000	0.00000	0.00000	1.00000
12.00	12	1	0	44	1.00000	0.00000	0.02222	0.97778
15.00	12	2	0	43	1.00000	0.00000	0.04444	0.95556
17.00	12	3	0	42	1.00000	0.00000	0.06667	0.93333
20.00	12	4	0	41	1.00000	0.00000	0.08889	0.91111
21.00	12	5	0	40	1.00000	0.00000	0.11111	0.88889
23.00	12	6	0	39	1.00000	0.00000	0.13333	0.86667
24.00	12	9	0	36	1.00000	0.00000	0.20000	0.80000
28.00	12	10	0	35	1.00000	0.00000	0.22222	0.77778

DAY	CD34 level in PB thresholds	Sensitivity (%)	False positivity (%)	Specificity (%)	True positive predictive value (PPV)
D 10	6,00	0.50	0.02	0.97	0.57
D 11	6,00	0.69	0.01	0.98	0.90
D12	6,00	0.87	0.04	0.96	0.87
D 13	6,00	0.75	0.00	1.00	1.00
D 13	10,00	100	0.00	1.00	1.00

- **Algoritmo proposto per l'uso on demand dopo CTX 4 grammi:**

CD34 < 6/ μ L a g 12° e WBC > 2.0 \rightarrow Plx sera del 12° g.

CD34+ a g 13° < 10/ μ L \rightarrow Plx sera del 13° g.

CD34 a g 13° < 4 / μ L e WBC < 2.0 \rightarrow Plx sera del 14° g.

**Ripetizione Plx sera anche il g successivo (g +13/ g +15)
se CD34 raccolti nella prima aferesi < 2.0 x 10⁶ /kg**

Conclusioni:

L' **identificazione dei Fattori predittivi di risposta al Plerixafor** giocherà un ruolo importante nella ottimizzazione di questa costosa ma efficace terapia.

Accanto a questi fattori sarebbe utile identificare anche **i fattori predittivi di risposta ad un "Secondo Round" di chemioterapia di mobilizzazione.**

E' auspicabile infine **validare i CRITERI GITMO** per il loro potere predittivo Di una "poor mobilization".

E' soprattutto **L'USO ON DEMAND** che promette di limitare i costi d'impiego.

Riteniamo di avere sviluppato un algoritmo per l'uso ON DEMAND dopo CTX 4 grammi mentre per lo sviluppo dell'utilizzo ON DEMAND dopo altri cicli mobilizzanti (**DHAP o IGEV**) sono necessari **studi sulla cinetica di mobilizzazione specifici.**

PLERIXAFOR

+

G-CSF

+

CTX 4 gr sqm

or

DHAP

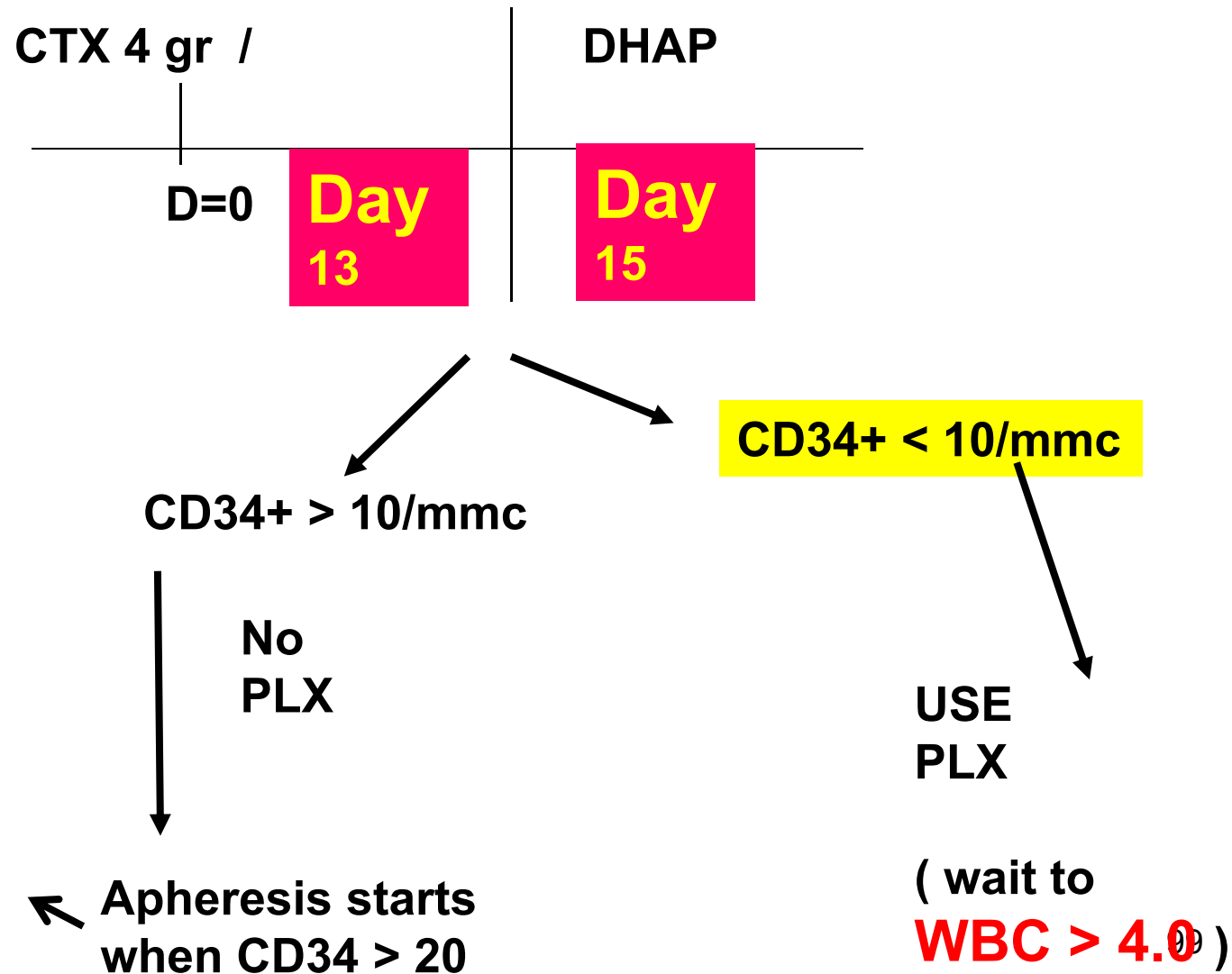
**ON DEMAND
or
JUST IN TIME**

PLX



**Low CD34+ YIELD
($< 1 \times 10^6 / \text{Kg}$)**

**PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY
IN 3 ITALIAN CENTERS
(CATANIA - REGGIO C. - SAN G. ROTONDO).**



PROSPECTIVE STUDY IN 3 ITALIAN CENTERS (CATANIA - REGGIO C. - SAN G. ROTONDO).

- Patients affected by MM or Lymphoma
- Mobilized using CTX 4 gr or DHAP.
- First Mobilization attempt
- Use of PLX ON DEMAND according to the algorithm.
- Age 18-70

PROSPECTIVE STUDY IN 3 ITALIAN CENTERS (CATANIA - REGGIO C. - SAN G. ROTONDO).

1st end point: Percentage of failed mobilization;

**2nd end point: Percentage of patients harvesting
CD34+ > 2x10⁶/Kg.**

Sample size :

**207 pts needed to demonstrate a
reduction of at least 50% of non
mobilizing patients (from 14% to 7%).**

	Successful MOBILIZATION (CD34+ > 20/mm ³)	Failed MOB.	Started apheresis	Harvest >2x10 ⁶ /Kg	Harvest >4 x10 ⁶ /Kg
LYMPHOMA					
n. 27	n.26	n. 1	n. 26	n. 25	n. 21
%		3.7%		Failure 7.5% 92.5%	77.7%
MYELOMA					
n. 62	n.60	n. 2	n. 61	n. 60	n. 55
%		3.2%		Failure 3.3% 96.7%	88.7%
OVERALL					
n. 89	n. 86	n. 3	n. 87	n. 85	n. 76
%		3.4%		Failure 4.4% 95.5%	85.3% ¹⁰⁸

Estimated mobilization costs in euro

(Chabanon Leukemia 2003):

NO PLX= 3.000 euro

WITH PLX= 8.000 euro

		CTX 2 gr + G-CSF + PLX on demand	CTX 4 gr + G-CSF + PLX on demand
First Mobilization costs	No PLX	88 x 3000 = 264.000	83 x 3.000=249.000
	YES PLX	12 x 8000 96.000	9 x 8.000=72.000
	TOTAL 1° mobilization	360.000	321.000
Second Mobilization costs	TOTAL 2° mobilizations		
TOTAL FIRST AND SECOND MOBILIZATION			

CTX or DHAP + G-CSF + PLX on demand

- **Significantly reduces failure of mobilization and failure of CD34 harvest.**
- **The low need for PLX use and the reduction of salvage mobilization attempts should imply no increase in overall costs**

COMPARISON OF PLX ON DEMAND IN ASSOCIATION WITH CHEMOTHERAPY WITH HISTORICAL DATA

89 patients mobilized using
CTX or DHAP+ G-CSF +/- PLX on demand

COMPARED with:

263 patients
A historical group mobilized from 2005
to 2009 (in the same centers)
Mobilized using CTX 4 gr/m² or
VP16 / ARA-C containing regimens
+ G-CSF (w/o PLX)

	Historical	On demand Chemio+ G-CSF + PLX	P
age	53.2	54.7	0.2
Lymphoma MM	30% 70%	29% 71%	0.9
WBC	5.896	5.889	0.9
PLT	219.000	221.000	0.9
CTX 4 gr/sqm	88.%	71.%	0.001
ARA-C or VP16 containing regimens	12.%	29.%	
Less than 3 Previous lines of chemotherapy	92%	98%	0.20
First mobilization attempt	100%	100%	0.9
G-CSF 10 mgc/Kg	57%	57.5%	0.9

COMPARISON OF PLX ON DEMAND IN ASSOCIATION WITH CHEMOTHERAPY WITH HISTORICAL DATA

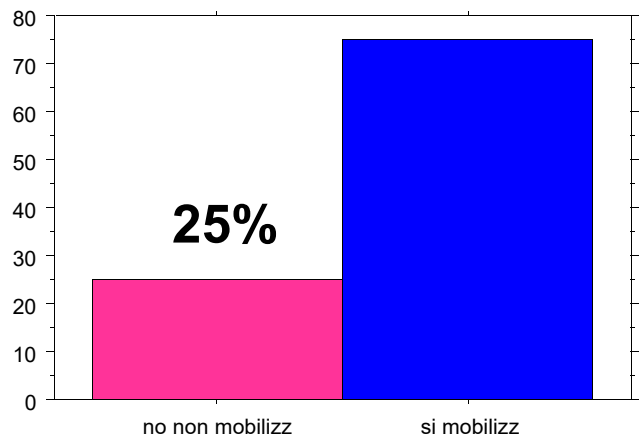
**OVERALL FAILED MOBILIZATION
(CD34+ PEAK IN PB < 20 /mmc)
IS SIGNIFICANTLY REDUCED:**

- Control historical group: 13.6%
- On demand group: 3.4%

(p=0.007)

RESULTS: PLX ON DEMAND ASSOCIATED TO CHEMO AND G-CSF REDUCE SIGNIFICANTLY NOT MOBILIZING LYMPHOMA PATIENTS

Cell: LINFOMA, controllo

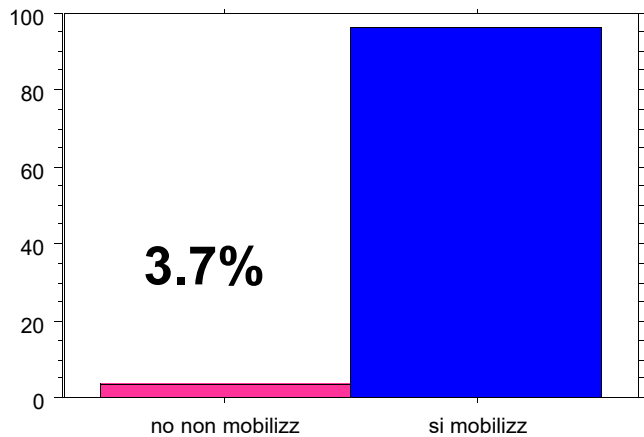


*****esito_attuale__mobilizz_o_non_mobilizz dopo PLX

	controllo	prospettico	Totals
no non mobilizz	25,000	3,704	19,626
si mobilizz	75,000	96,296	80,374
Totals	100,000	100,000	100,000

P=0.006 Cell: LINFOMA

Cell: LINFOMA, prospettico



*****esito_attuale__mobilizz_o_non_mobilizz dopo PLX

	controllo	prospettico	Totals
no non mobilizz	20	1	21
si mobilizz	60	26	86
Totals	80	27	107

G-CSF+ PLERIXAFOR ON DEMAND

Abhyankar	Al Chen	Horwitz	Micallef - 1	Micallef - 2	Costa
<p>d. +5 CD34+ < 10</p> <p>d.+5 CD34+ < 20 doppio tx</p>	<p>D +4° CD34+ >5 / < 15</p>	<p>d.+5 CD34 <7 /mmc</p>	<p>d.+5 CD34 <10 /mmc</p>	<p>d.+4 CD34 <10 /</p> <p>d.+4 CD34 <20 se doppio tx</p>	<p>d.+4° CD34 <14</p> <p>d. +4 CD34 < 25 Se doppio tx</p>
35%	36-38%	55%	38% 33% MM 47% LNH	58% 53% MM 69% LNH	68%
159 paz	166 mob.	38 paz	221 mob.	100 mob.	34 paz
94.9% CD34> 2x10e6/Kg	92% CD34> 2x10e6/Kg	88% CD34> 2x10e6/Kg	95%	99%	97%
MM+LNH 5%	MM 7%	MM+LNH 11%	MM: 2% LNH: 9%	MM: 0% LNH: 3%	MM+LNH: 3%

- **sensitivity** (n° of patients who had a **positive test and a failed mobilization/all** patients who failed mobilization);
- **false positive rate** (n° of patients who had positive test and a successful mobilization/ all patients who had a successful mobilization);
- **specificity** (n° of patients having a **negative test and successful mobilization/all** patients who had a successful mobilization)
- and **positive predictive value** (n° of patients with **positive test and a failed mobilization/all** patients who had a positive test).

**4° POSSIBLE USE OF PLX:
G-CSF + PLX on demand + CHEMO**

- G-CSF + PLX in all mobilized patients
(High cost)
- G-CSF + PLX on demand
(Lower cost)
- G-CSF + PLX in predicted poor mobilizer
(no data)

TO FIND ALGORITHM FOR PLX USE on DEMAND.

METHOD:

ROC CURVES TO ASSESS THE VALUE OF SOME VARIABLES FOR PREDICTING A FAILED MOBILIZATION

A failure in mobilization (DEFINED AS CD34+ PEAK < 20/mm³ at d.. +17, +20) has been considered as «DISEASE».

Thus, we evaluated **sensitivity and specificity** of some VARIABLES (**Measured at various times DURING MOBILIZATION**) in predicting the «failure of mobilization».

Variables evaluated for their predictive values were:

WBC counts in PB at day +10, +11, +12, +13

CD34+ counts in PB at day +10, +11, +12, +13

Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, ROC Curve and AUC.

Correspondence

Table 1 Costs for mobilization/collection and for high-dose chemotherapy/autologous transplantation, for patients obtaining $\geq 34+$ in one attempt and more or less than $3 \times 10^6/\text{kg}$ in more than one attempt.

	<i><3 × 10⁶/kg in one attempt (n=47)</i>	<i>>3 × 10⁶/kg in more than one attempt (n=59)</i>	<i><3 × 10⁶/kg in more than one attempt (n=24)</i>
Mobilization/collection	3354 ± 803	6137 ± 1727	7294 ± 586 ^b
High-dose chemotherapy/autologous transplantation			
Conditioning regimen	839 ± 700	825 ± 909	757 ± 176
Room cost	7256 ± 2994	6396 ± 2636	7468 ± 845
Laboratory tests	761 ± 314	671 ± 276	783 ± 89
RBC transfusions	840 ± 704	569 ± 422	636 ± 68
Platelet transfusions	1643 ± 1680	882 ± 838	1106 ± 239
IV antibiotics	330 ± 207	290 ± 175	285 ± 40
G-CSF postgraft	405 ± 439	170 ± 381	394 ± 90
Total autograft cost	12 074 ± 4842 ^a	9803 ± 3986 ^{a,c}	11 429 ± 1077 ^c
Total cost	15 428 ± 4836 ^b	15 940 ± 4286 ^c	18 723 ± 1293 ^{b,c}

Costs were computed in 1999 French francs, and are presented as mean ± s.d. 2002 Euros.

^a*P* < 0.06 between groups 1 and 2.

^b*P* < 0.06 between groups 1 and 3.

n	233
age	Mean: 52,8 (19-69) Median: 55.0
gender	Male 57.9% (n 135) female 42.0% (n 98)
diagnosis	MM 76.6% (n.181) Lymphoma 22.3% (n.52)
First mobilization attempt	First attempt 93%.1 (n.217) Second attempt 6.8% (n.16)
G-CSF dosage	5 mcg/Kg: 55.2% (122) 10 mcg/Kg: 44.7% (99)
WBC at baseline	5.770 (2100-13.900)
PLT at baseline	212.000 (50-518)
Number of previous lines of chemotherapy administered	1= 70% 2=24% >2= 6%

	Day 10th CD34 count	Day 11th CD34 count	Day 12th CD34 count	Day 13th CD34 count	Day 14th CD34 count	Day 15th CD34 count	Day 16th CD34 count
mean	123,7	89.3	102.6	100.1	68.2	54.1	36.3
count	115	91	84	65	32	14	6
median	63.0	53.6	55.5	38.8	31.8	22.1	15.9
range	1,5- 1033.1	0.3- 712.5	1.2- 484.0	1.8- 642.0	1.4- 339.0	0.9- 334.0	2.9- 138.6

Fattori predittivi per
ESITO
RACCOLTA > 2.0 CD34/Kg

	LI+MM		solo MM	
	Uni	multi	Uni	multi
Eta	0.85		0.5	
Dx	<u>0.0001</u>	NS		
Centro	<u>0.002</u>	0.05	<u>0.03</u>	0.1
Dose g-csf	<u>0.06</u>	NS	<u>0.09</u>	0.3
Wbc	<u>0.05</u>	NS	<u>0.04</u>	0.1
Plt	0.44		0.7	
T or L	0.4		0.4	
Infiltraz			0.7	
Risposta chemio			0.2	
N aferesi	<u>0.0001</u>	0.003	<u>0.08</u>	0.009

Frequency Distribution for Esito_attuale_mobilizzazione_code_1o_2
Split By: diagnosi2

	Total Percent	MM Percent	other than MM Percent
NON MOB	10,145	5,660	25,000
2	89,855	94,340	75,000
Total	100,000	100,000	100,000

Frequency Distribution for esito_racc_code_1_o_2
Split By: diagnosi2

	Total Percent	MM Percent	other than MM Percent
NON RACC	19,178	14,371	34,615
2	80,822	85,629	65,385
Total	100,000	100,000	100,000

Frequency Distribution for ESITO raccolte e 5

NON RACC. OTTIMALE

	Total Percent	MM Percent	other than MM Percent
sotto 5	45,413	37,349	71,154
sopra 5 o uguale a 5	54,587	62,651	28,846
Total	100,000	100,000	100,000

Frequency Distribution for diagnosi2

	Count	Percent
MM	169	76,471
other than MM	52	23,529
Total	221	100,000

Descriptive Statistics

	EtÃ_	Peso__kg_
Mean	52,948	71,800
Std. Dev.	10,411	14,116
Std. Error	,727	,986
Count	205	205
Minimum	19,000	40,000
Maximum	69,000	126,000
# Missing	16	16

Frequency Distribution for g csf in classi Split By: diagnosi2

	Total Percent	MM Percent	other than MM Percent
5,000	55,789	59,524	27,273
10,000	44,211	40,476	72,727
Total	100,000	100,000	100,000

ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF

J-L Lee^{1,4}, S Kim¹, SW Kim¹, E-K Kim¹, S-B Kim¹, Y-K Kang¹, J Lee¹, MW Kim¹, CJ Park², H-S Chi², J Huh³, S-H Kim¹ and C Suh¹

Table 2 Results of CD34+ cell harvest

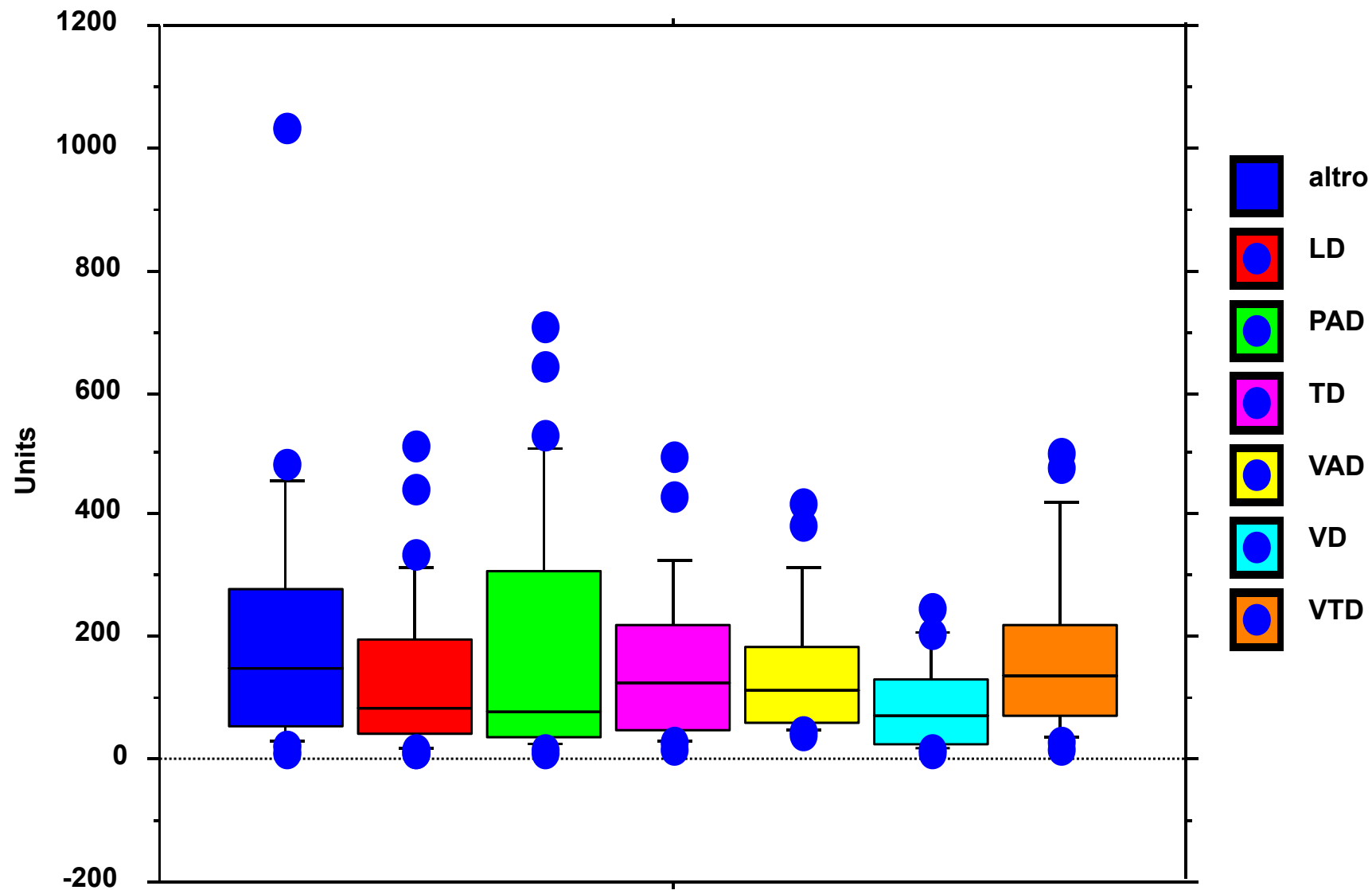
	<i>ESHAP (N = 26)</i>	<i>HDCY (N = 24)</i>	<i>P-value</i>
No. of patients with $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg	24 (92%)	18 (75%)	0.132
No. of patients with $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cells/kg	21 (81%)	12 (50%)	0.022
No. of patients with $< 1 \times 10^6$ CD34+ cells/kg	1 (4%)	5 (21%)	0.09

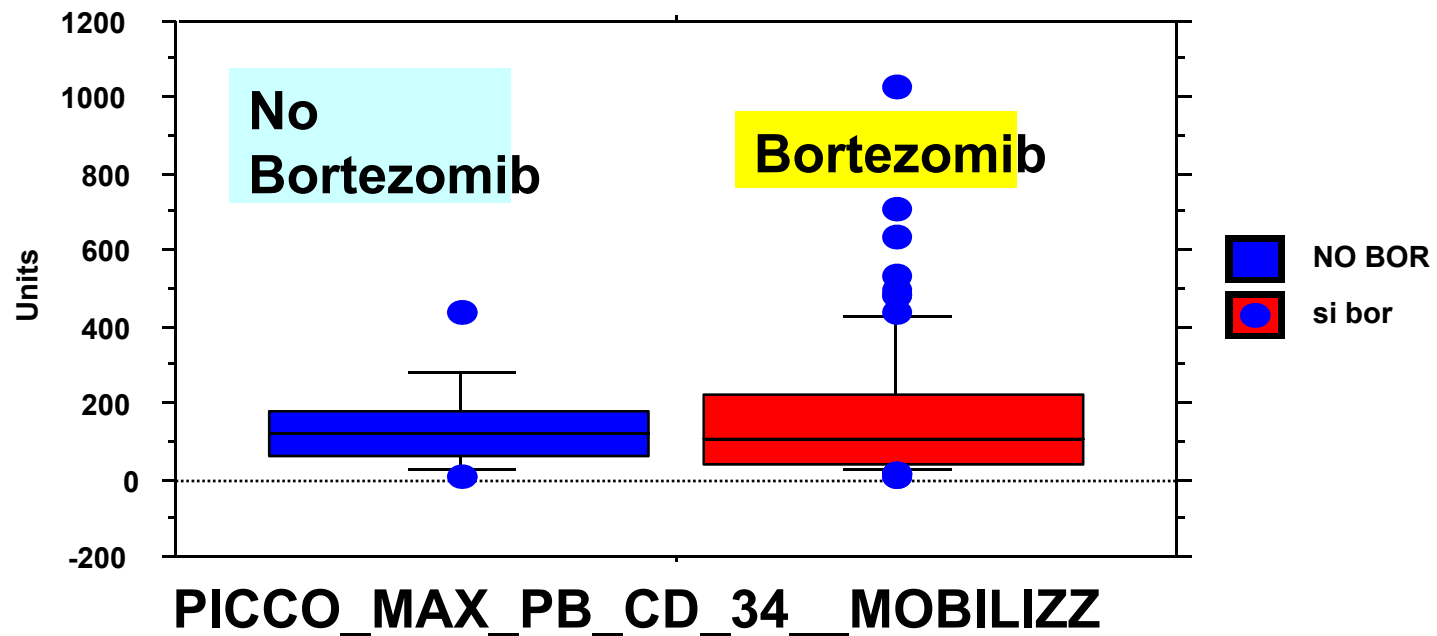
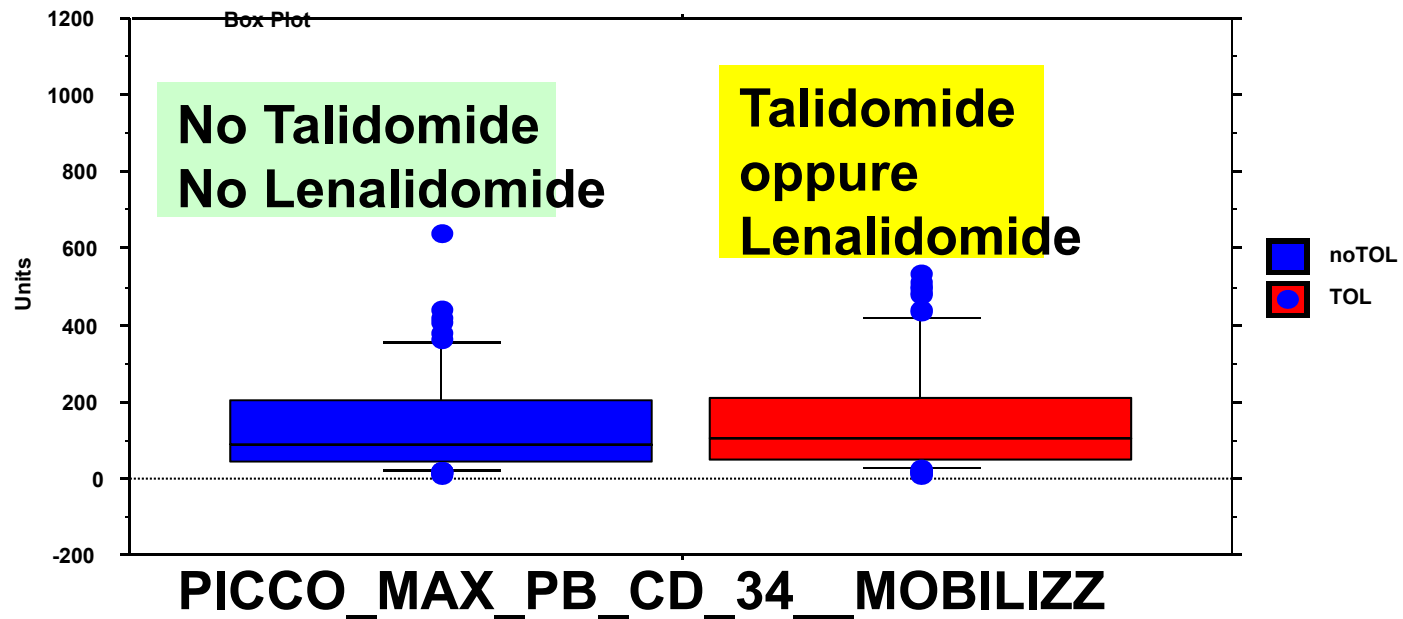
Fattori economici nella mobilitazione e raccolta di HPC-A

Dr Giuseppe Milone

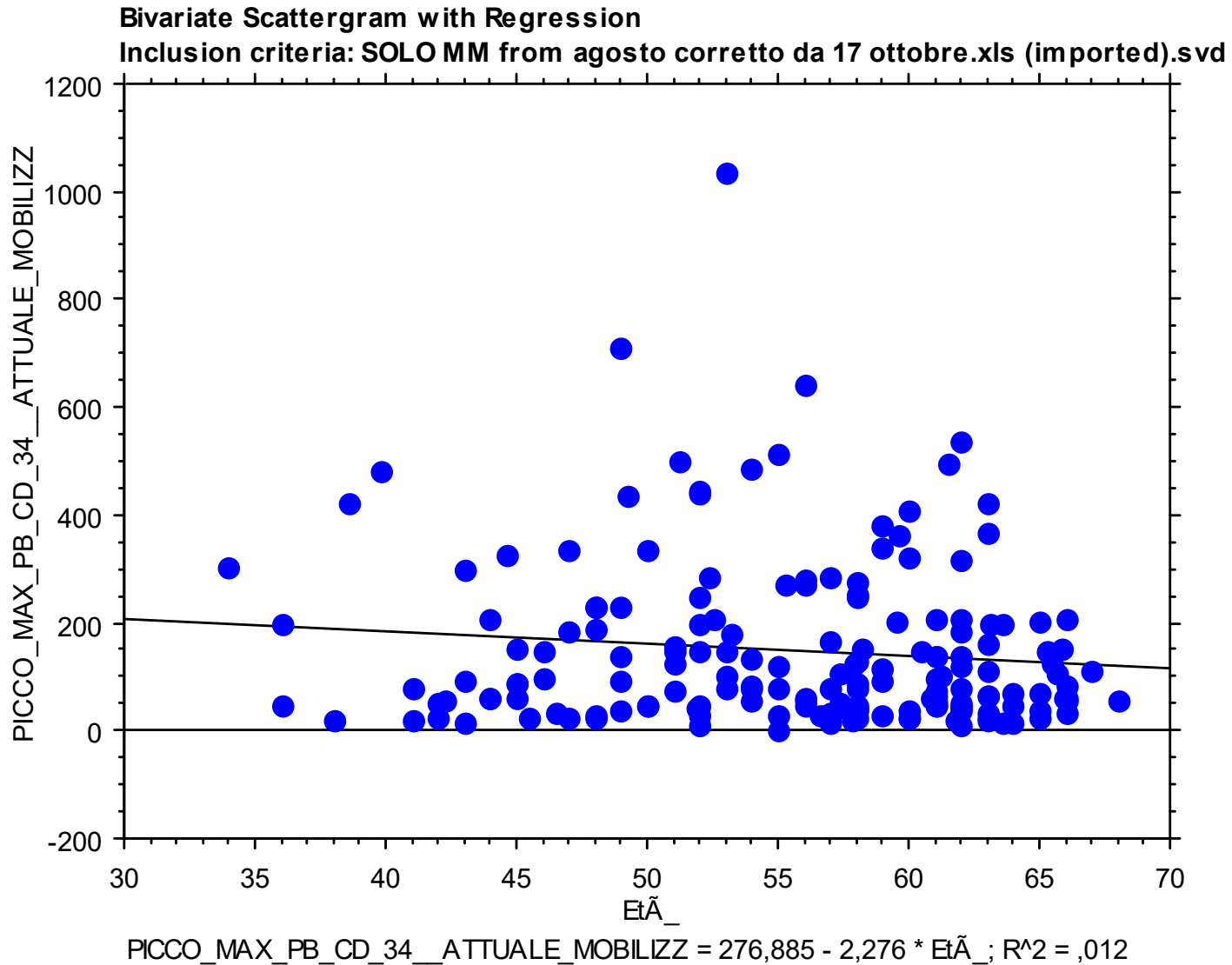
**Divisione di Ematologia e Unità' di Trapianto di Midollo
-Catania-**

TERAPIA PRIMA LINEA E PICCO MAX CD34+





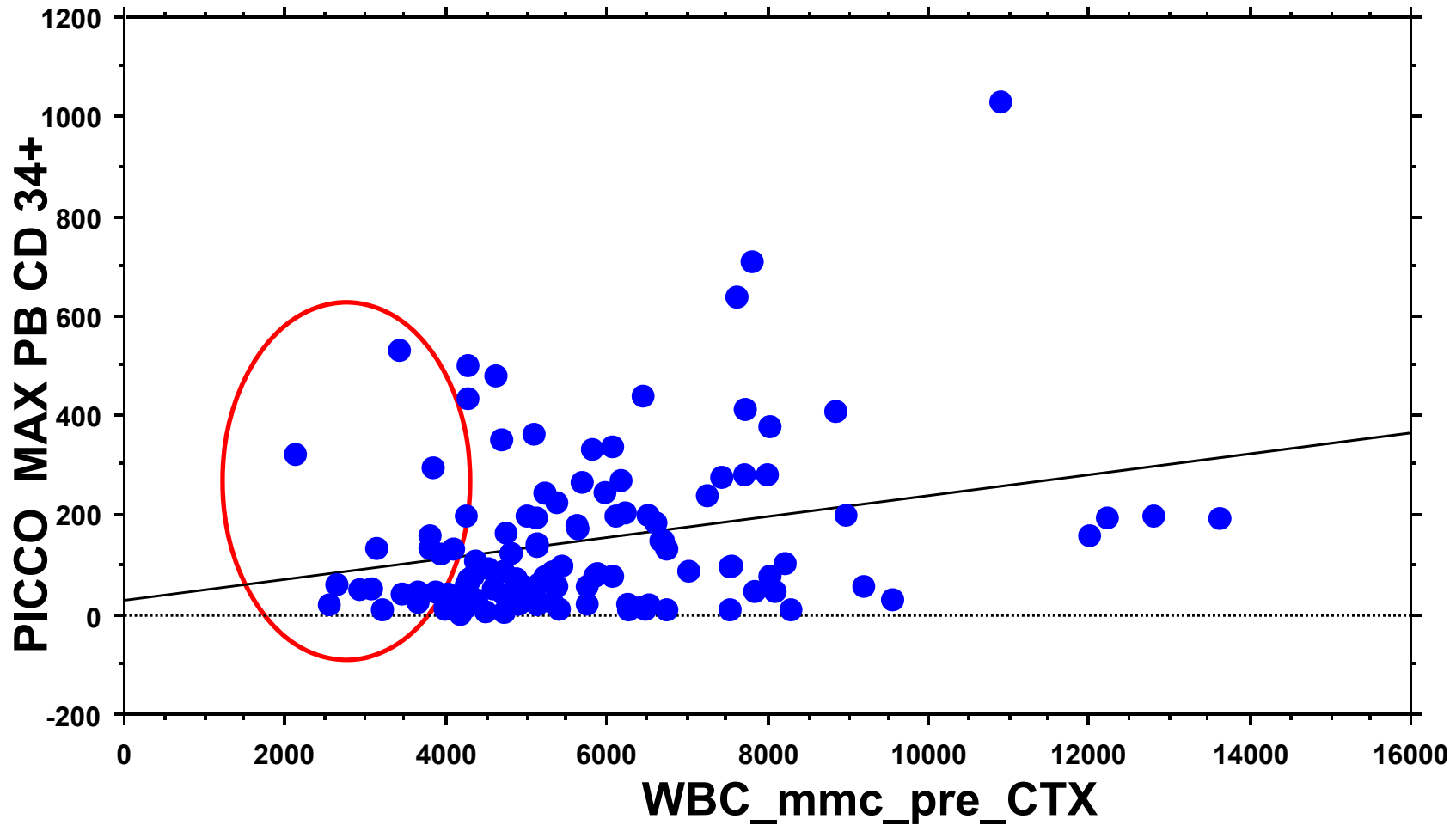
CORRELAZIONE INVERSA FRA ETA' E MOBILIZZAZIONE (NON SIGNIFICATIVA)



SIGNIFICATIVA CORRELAZIONE FRA WBC E MOBILIZZAZIONE

Bivariate Scattergram with Regression

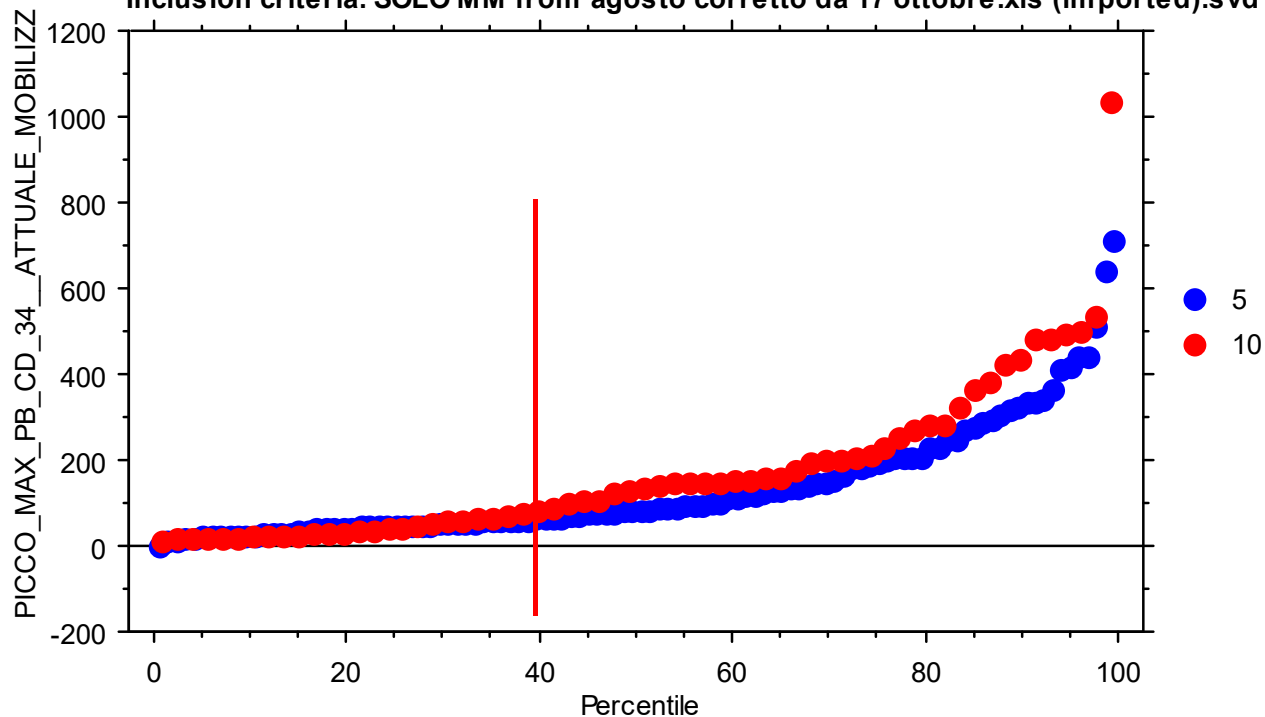
Inclusion criteria: SOLO MM from agosto corretto da 17 ottobre.xls (imported).svd



Percentiles Plot

Split By: g csf in classi

Inclusion criteria: SOLO MM from agosto corretto da 17 ottobre.xls (imported).svd



Split By: g csf in classi Percentiles

	PICCO_MAX_PB_CD_34__: Total	PICCO_MAX_PB_CD_34__: 5	PICCO_MAX_PB_CD_34__: 10
10	23,9	25,5	20,9
25	46,0	47,0	43,5
50	91,5	80,5	131,0
75	204,0	196,0	219,5
90	362,5	328,5	439,7

APPROPRIATEZZA D'USO

Plerixafor
Come salvataggio
al secondo
Tentativo
Mobilizzazione

Nei:

**“PROVEN
Poor Mobilizer”**

Plerixafor
In prima mob.

Nei:

**“PREDICTED
Poor Mobilizer”**

**(Sui dati
al baseline)**

**SVILUPPO
DELL'UTILIZZO
“ON DEMAND”,**

Plerixafor
“On demand”

Nei:

**“actually showing
Poor mobilization”**

**(Sui dati
generati in corso
di mobilizzazione)**

**Plerixafor
Come salvataggio
al secondo
Tentativo
Mobilizzazione**

.....RAPPRESENTA LA MIGLIORE TERAPIA DISPONIBILE
NEL PAZIENTE CHE HA FALLITO UNA PRIMA
MOBILIZZAZIONE

PERO'.....

**IL SUO UTILIZZO IN QUESTA INDICAZIONE E' PASSIBILE DI
ULTERIORE OTTIMIZZAZIONE**

COSTO DI SINGOLA MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA E' STIMATO DA 3.354 a 6.137 EURO

Leukemia (2003) 17, 811–820

© 2003 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/03 \$25.00

www.nature.com/leu

CORRESPONDENCE

Cost-effectiveness of repeated aphereses in poor mobilizers undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation

	<i><math>3 \times 10^6/\text{kg}</math> in one attempt (n=47)</i>	<i>>3 \times 10^6/\text{kg}</math> in more than one attempt (n=59)</i>
Mobilization/collection	3354 \pm 803	6137 \pm 1727

Impact of Mobilization and Remobilization Strategies

PLERIXAFOR quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione

Table 3. *Outcomes of Remobilization*

Remobilization regimen used	G-CSF +/- GM-CSF N = 217	Chemo + G-CSF N = 34	G-CSF + PLERIXAFOR N = 18
First mobilization with G-CSF			
Median CD34 ⁺ cell/kg yield	1.1 × 10 ⁶	0.8 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁶
Median apheresis days	4 days	3 days	2.5 days
Remobilization			
Median CD34 ⁺ cell/kg yield	1.2 × 10 ⁶	0.9 × 10 ⁶	4.6 × 10 ⁶
SUCCESS RATE	20%	26%	73%
Failure rate*	81.6%	73.5%	27.8%

MOZOBIL: 2 possibili usi

*Plerixafor
Come salvataggio
al secondo
Tentativo
Mobilizzazione*

Nei:

**“PROVEN
Poor Mobilizer”**

**SVILUPPO
DELL’UTILIZZO
“ON DEMAND”,**

*Plerixafor
“On demand”*

Nei:

**“actually showing
Poor mobilization”**

**(Sui dati
generati in corso
di mobilizzazione)**

- ALTA EFFICACIA
- ALTA TOLLERABILITA'
- UN MAGGIOR NUMERO DI PAZIENTI
DOVREBBE POTER ARRIVARE AL Tx AUTO
- ALTO COSTO

**QUALE SARA' L' IMPATTO DEL SUO UTILIZZO
SULLA SOVRAVVIVENZA ?**

E' POSSIBILE IDENTIFICARE I PAZIENTI AFFETTI DA MM E POOR MOBILIZER ?

ETA' INTENSI TA' Tx INFIL TRATO PLT ENTITA' PRE-Tx Sepsi IFN

Perea Ann Hemato I. 2001	57 patients			a plasma cell infiltration of 20% or more		at least six cycles of alkylating agents,			
Rinn Ann Hemato I. 2006	114 patients		time since the last irradiation						
Putkonen Cytotherapy. 2007	124 patients					amount of earlier chemotherapy cycles	Sepsis	previous IFN	
Zubair Transfusion. 2008	103 PBPC donors				PLT counts not for untreated PCD				
Morris BJH 03	984	AGE			PLT > 200	> 12 mo chemo			133

Quale potrebbe essere il vantaggio economico

**Dell'identificazione dei predicted poor mobilizer
Sin dal primo tentativo di mobilitazione**

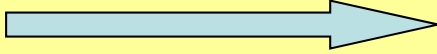
**E dell'impiego per essi di
Plerixafor sin dalla prima mobilitazione ?**

FATTORI CRITICI NEL RIDURRE L'IMPATTO ECONOMICO DEL PLERIXAFOR

- APPROPRIATEZZA D'USO
- SVILUPPO DELL'UTILIZZO "ON DEMAND"
- DEFINIZIONE DEL PERCORSO
TERAPEUTICO "MOBILIZZAZIONE CSE".

COSTO/BENEFICIO

Beneficio:

-incremento del successo della **terapia mobilizzante di salvataggio** dal 30% allo 80%. 

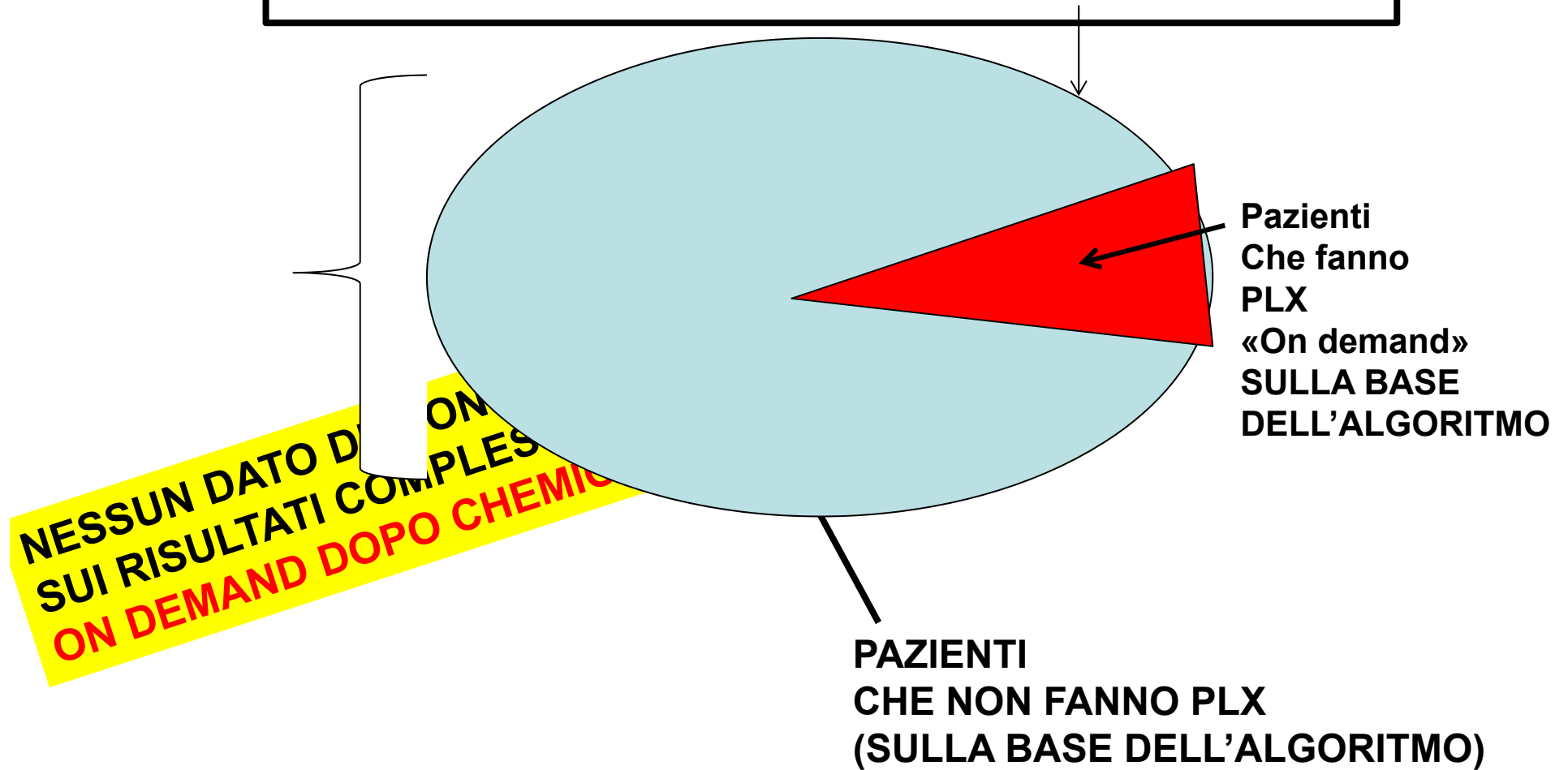
- Su **100 pazienti**, 15 necessitano di terapia mobilizzante di salvataggio e, senza il plerixafor, solo 5/15 (30%) ottengono una dose cellulare adeguata *versus* 12/15 (80%) con il plerixafor.

Quindi:

L'INCREMENTO DEL NUMERO DI PAZIENTI CHE GIUNGE ALLE ALTI DOSI IN VIRTU' DELLA TERAPIA DI SALVATAGGIO E':

DA 5 A 12, = 7 pazienti.

**Nella mobilitazione di MM e Linfomi
L' utilizzo di «PLX on demand»
In pazienti mobilitati con CHEMIO * G-CSF
È in grado di migliorare i risultati ??**



**RIDUZIONE DEI COSTI PER PLERIXAFOR QUANDO IMPIEGATO “ON DEMAND” IN PRIMA LINEA NEI “RECOGNISED POOR MOBILIZER”
VERSUS COME SALVATAGGIO**

A) COSTI quando impiegato quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione (necessaria seconda mobilizzazione)

100
pazienti

15
Non mobilizzanti

Costo 1° mob:
(3000 x 100 = 300.000)

Costo 2° mob incluso Plx
8.000 x 15 = 120.000 euro

TOTALE
420.000 euro

APPROPRIATEZZA D'USO

Plerixafor
Come salvataggio
al secondo
Tentativo
Mobilizzazione

Nei:

“PROVEN
Poor Mobilizer”

Plerixafor
In prima mob.

Nei:

“PREDICTED
Poor Mobilizer”

(Sui dati
al baseline)

SVILUPPO
DELL'UTILIZZO
“ON DEMAND”,

Plerixafor
“On demand”

Nei:

“actually showing
Poor mobilization”

(Sui dati
generati in corso
di mobilizzazione)

Open

ORIGINAL ARTICLE

Proposed definition of
an analytic hierarchy
italiano Trapianto di

A Olivieri¹, M Marchetti²
on behalf of the Italian C

Patients were defined as P
a previous collection attempt (not on
they previously received extensive radiotherapy,
courses of therapy affecting SC mobilization; and (3) they
met two of the following criteria: advanced disease (≥ 2
lines of chemotherapy), refractory disease, extensive BM
involvement or cellularity $< 30\%$ at the time of mobiliza-
tion; age ≥ 65 years. This definition of proven and

Sarebbe quindi necessario studio
prospettico o retrospettivo
Per determinare il potere predittivo
dei criteri GITMO per PREDICTED
POOR MOBILIZER

Infatti, la sensibilita' e specificita' con cui questi criteri
identificano i poor mobilizer fa si' che loro utilizzo
sia piu' o meno vantaggioso,

E' POSSIBILE IDENTIFICARE I PAZIENTI AFFETTI DA MM E POOR MOBILIZER ?

711. Cell Collection and Processing: Poster

P Musto. A Score Model for Predicting Unsuccessful or Sub-Optimal Peripheral Blood Stem Cell Collections in Multiple Myeloma Based on a Retrospective Analysis of 1,039 Patients Receiving Novel Agents As Induction Therapy and Cyclophosphamide Plus G-CSF As Mobilizing Regimen,

a predictive score was constructed where the four parameters were pooled and weighted according to their relevance as single or combined variables, attributing the

value of 3 for grade 3–4 hematological toxicity,

value 2 for the use of lenalidomide

Value 1 each for age > 60

Value 1 for baseline cytopenia.

Total score <3 NON MOBILIZZAZIONE: rischio 17.3 %

Total score >3 NON MOBILIZZAZIONE: rischio 27.5%

3-4 score: 5%

COSTO PER MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA IN UN CENTRO DI MEDIE DIMENSIONI

**(100 PAZ O DONATORI/ANNO) = 500.000 EURO/ ANNO
PER MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA
(primo tentativo + successivi tentativi).**

**PRIMO CICLO MOBILIZZANTE = 100 X 3.000 euro
= 300.000 EURO**

**MOBILIZZAZIONI DI SALVATAGGIO IN CHI FALLISCE
IL PRIMO CICLO MOBILIZZANTE (CON MOZOBIL)
= 25 X 8.000 = 200.000 EURO**

ASPETTI QUANTITATIVI DELLA MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI

- **CIRCA 5000 MOBILIZZAZIONI DI C. S. OGNI ANNO IN ITALIA**
- **CIRCA IL 20-25% DEI PAZIENTI FALLISCE LA MOBILIZZAZIONE (500-1000 PAZ. PER ANNO)**

CORRESPONDENCE

Cost-effectiveness of repeated aphereses in poor mobilizers undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation

Correspondence

Table 1 Costs for mobilization/collection and for high-dose chemotherapy/autologous transplantation, for patients obtaining $<3 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ in one attempt and more or less than $3 \times 10^6/\text{kg}$ in more than one attempt.

	$<3 \times 10^6/\text{kg}$ in one attempt (n=47)	$>3 \times 10^6/\text{kg}$ in more than one attempt (n=59)	$<3 \times 10^6/\text{kg}$ in more than one attempt (n=24)	P
Mobilization/collection	3354 ± 803	6137 ± 1727	7294 ± 586 ^b	<0.001
HDCT+autologous transplantation				
Conditioning regimen	839 ± 700	825 ± 909	757 ± 176	NS
Room cost	7256 ± 2994	6396 ± 2636	7468 ± 845	NS
Laboratory tests	761 ± 314	671 ± 276	783 ± 89	NS
RBC transfusions	840 ± 704	569 ± 422	636 ± 68	0.0378
Platelet transfusions	1643 ± 1680	882 ± 838	1106 ± 239	0.011
IV antibiotics	330 ± 207	290 ± 175	285 ± 40	NS
G-CSF postgraft	405 ± 439	170 ± 381	394 ± 90	0.008
Total autograft cost	12 074 ± 4842 ^a	9803 ± 3986 ^{a,c}	11 429 ± 1077 ^c	NS

1

INEFFICENZA
NEL **PERCORSO CLINICO**
"RACCOLTA AFERETICA"

NON E' NOTO QUANTO IL POOR HARVEST
DIPENDA DA SCARSA MOBILIZZAZIONE O
INEFFICENZA DEL PROCESSO COMPLESSO
DI MOBILIZZAZIONE ED AFERESI

CORRETTIVO:
MIGLIORAMENTI
ORGANIZZATIVI

CORRETTIVO: MOZOBIL

"POOR HARVEST"
($< 2 \times 10^6 / \text{Kg}$)

2

INSUFFICENZA
DEL
PROCESSO BIOLOGICO DI
"MOBILIZZAZIONE"

Impact of Mobilization and Remobilization Strategies

PLERIXAFOR quale salvataggio dopo un primo fallimento della mobilizzazione

Table 3. *Outcomes of Remobilization*

Remobilization regimen used	G-CSF +/- GM-CSF	Chemio + G-CSF	G-CSF + PLERIXAFOR
	N = 217	N = 34	N = 18
First mobilization with G-CSF			
Median CD34 ⁺ cell/kg yield	1.1 × 10 ⁶	0.8 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁶
Median apheresis days	4 days	3 days	2.5 days
Remobilization			
Median CD34 ⁺ cell/kg yield	1.2 × 10 ⁶	0.9 × 10 ⁶	4.6 × 10 ⁶
SUCCESS RATE	20%	26%	73%
Failure rate*	81.6%	73.5%	27.8%

INEFFICENZA
NEL **PERCORSO CLINICO**
"RACCOLTA AFERETICA"

NON E' NOTO QUANTO IL POOR HARVEST
DIPENDA DA SCARSA MOBILIZZAZIONE
INEFFICENZA AFERETICA

CORRETTIVO:
MIGLIORAMENTI
ORGANIZZATIVI

CORRETTIVO: MOZOBIL

"POOR HARVEST"
($< 2 \times 10^6 / \text{Kg}$)

INSUFFICENZA
DEL
PROCESSO BIOLOGICO DI
"MOBILIZZAZIONE"

COSTI

su 100 pazienti, 15 hanno necessita' di terapia mobilizzante di salvataggio, con un costo attribuibile al plerixafor variabile da 75.000 euro a 150.000 a seconda del numero di fiale per paziente somministrato.

(5.000 x 15= 75.000 euro). (10.000 x 15= 150.000)

COSTO/BENEFICIO

Visto che il **beneficio** è di 7 pazienti in piu' che arrivano al trapianto autologo

costi: 75.000 – 150.000 euro;

Rapporto costo-beneficio= da 10.700 a 21.400 euro per ciascun paziente recuperato al trapianto dalla mobilizzazione di salvataggio con P.

**PLERIXAFOR:
- BENEFICIO
A QUALE COSTO?**

Dr Giuseppe Milone
Unita' di Trapianto
CIC 792- Catania

PLERIXAFOR: MAGIC BULLET DRUG

- **ALTA EFFICACIA NELLA MOBILIZZAZIONE CSE**
- **ALTA TOLLERABILITA'**
- **UN MAGGIOR NUMERO DI PAZIENTI
DOVREBBE POTER ARRIVARE AL Tx AUTO**

- ALTA EFFICACIA
- ALTA TOLLERABILITA'
- UN MAGGIOR NUMERO DI PAZIENTI
DOVREBBE POTER ARRIVARE AL Tx AUTO
- ALTO COSTO

QUALE IL RAPPORTO COSTO/BENEFICIO ?

FATTORI CRITICI NEL RIDURRE L'IMPATTO ECONOMICO DEL PLERIXAFOR

- E' NECESSARIO UN MIGLIORAMENTO DELLA EFFICIENZA DEL PERCORSO TERAPEUTICO "MOBILIZZAZIONE CSE" ANZICHE' PUNTARE SOLO SU NUOVI E COSTOSI FARMACI ?

USE OF PLX ON DEMAND HALVES PERCENTAGE OF POOR MOBILIZER IN LYMPHOMA

15-20% of PATIENTS

Sugrue	<1x10e6/Kg	G-CSF:	48%
Stiff	<1x10e6/Kg	G-CSF	26%
EMATOLOGIA CT		G-CSF	50%

Stockler-Goldstein	<2x10e6/Kg	CTX+G	20%
Watts	<1 x 106/Kg	CTX+G	16%
MACQUAKER	<2x10e6/Kg	CTX+G	38%

Mollee	<2x10e6/Kg	CTX+VP16	18%
PAVONE	<2x10e6/Kg	DHAP	14%
EMATOLOGIA CT		VP16+G	13%
MACQUAKER	<2x10e6/Kg	G-IVE	12%

USE OF PLX ON DEMAND HALVES PERCENTAGE OF POOR MOBILIZER IN MYELOMA

6-10% of patients

PUSIC	poor harvest	5.9%
--------------	---------------------	-------------

PUSIC	poor harvest	6.2%
--------------	---------------------	-------------

MILONE	poor mobilizers	6.7%
---------------	------------------------	-------------

WUCHTER	poor mobilizer	14.0%
----------------	-----------------------	--------------

**NONOSTANTE IL PROCESSO MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA
AFERETICA SIA COMPLESSO RARAMENTE
E' SOTTOPOSTO ALLA FORMALE IDENTIFICAZIONE DI UN
“percorso diagnostico-terapeutico” e Viene lasciato alla collaborazione
“spontanea” fra Ematologi e TrASFusionisti.**

FEATURES OF n. 41 ASSESSABLE PATIENTS PROSPECTIVE STUDY	On demand PLX-2 + CTX 2gr+ G-CSF
Age	57.7
WBC	6.822
PLT	230.000
CTX 2 gr/sqm	100.%
Less than 3 previous lines of chemotherapy	100%
Previous Radiotherapy	2.4%
MM	100%

41 patients ON DEMAND prediction after MOB with CTX 2 gr

**Negative Predictive Value
of algorithm in
identification of good
mobilizer: 100%**

**36/36 were predicted to be good
mobilizers, 100% of these patients had
a successful harvest
(CD34+ >2x10e6/Kg)**

NEED FOR PLX

MM (5/41): 12.1%

INTERIM RESULTS OF
PROSPECTIVE STUDY N.2

**EFFICACY OF PLX ON DEMAND
IN PATIENTS PREDICTED TO FAIL MOBILIZATION AND
HARVEST:**

**Successful mobilization
(CD34+ >20 mmc in PB) = 100%**

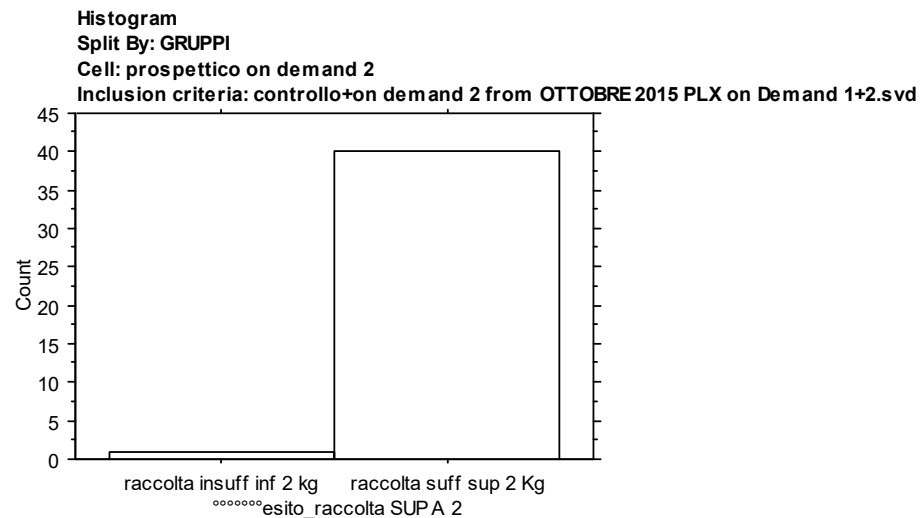
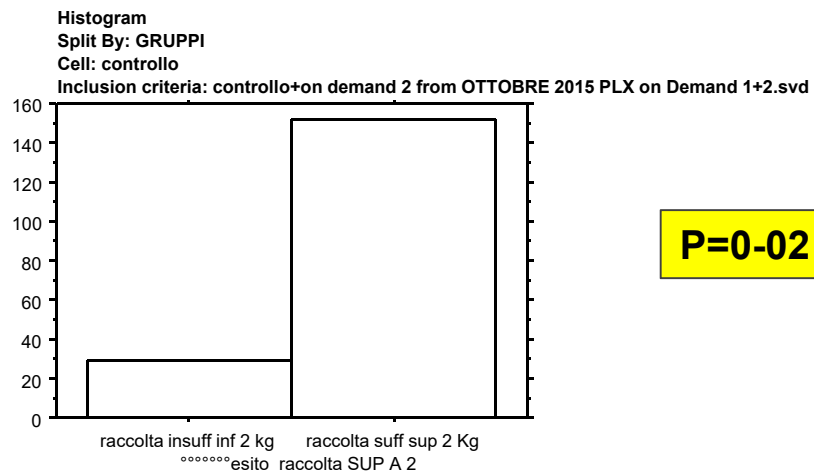
Successful Harvest (CD34+ harvested > 2x10e6/Kg) = 80%

PROSPECTIVE ON DEMAND 2 STUDY INTERIM RESULTS:

	Successful MOBILIZATION (CD34+ > 20/mm ³)	Failed MOB.	Started apheresis	Harvest >2x10 ⁶ /Kg	Harvest >4 x10 ⁶ /Kg
OVERALL n. 41	n. 41	n. 0	n.	n. 40	n. 37
%	100%	0%		97.6% Failure 2.4%	90%

Percents of Column Totals for ***esito_raccolta SUP A 2, GRUPPI**
Inclusion criteria: controllo+on demand 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	controllo	prospettico on demand 2	Totals
raccolta insuff inf 2 kg	16.022	2.439	13.514
raccolta suff sup 2 Kg	83.978	97.561	86.486
Totals	100.000	100.000	100.000



Percents of Column Totals for ^^^^^^^^^^^^CD34 in due e 4, GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	controllo	prospettico on demand 1	prospettico on demand 2	Totals
below 4x10 ⁶ /Kg	29.834	16.535	9.756	22.636
over 4 x10 ⁶ 7Kg	70.166	83.465	90.244	77.364
Totals	100.000	100.000	100.000	100.000

Fisher test: 0.009

Frequency Distribution for numero_di_aferesi

Split By: GRUPPI

Inclusion criteria: CONTROLLO ON DEM1 ONDEM 2 from OTTOBRE 2015 PLX on Demand 1+2.svd

	Total Percent	controllo Percent	prospettico on demand 1 Percent	prospettico on demand 2 Percent
0	5.158	8.287	2.362	0.000
1	63.037	65.193	51.181	90.244
2	22.923	19.337	33.858	4.878
3	6.590	5.525	9.449	2.439
4	1.433	1.105	2.362	0.000
5	.860	.552	.787	2.439
Total	100.000	100.000	100.000	100.000

20 Costa LJ, Miller AN, Alexander ET, Hogan KR, Shabbir M, Schaub C *et al*. Growth factor and patient-adapted use of plerixafor is superior to CY and growth factor for autologous hematopoietic stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**: 523–528.

32 Awan F, Kochuparambil ST, Falconer DE, Cumpston A, Leadmon S, Watkins K *et al*. Comparable efficacy and lower cost of PBSC mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF compared with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma treated with novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 1279–1284.

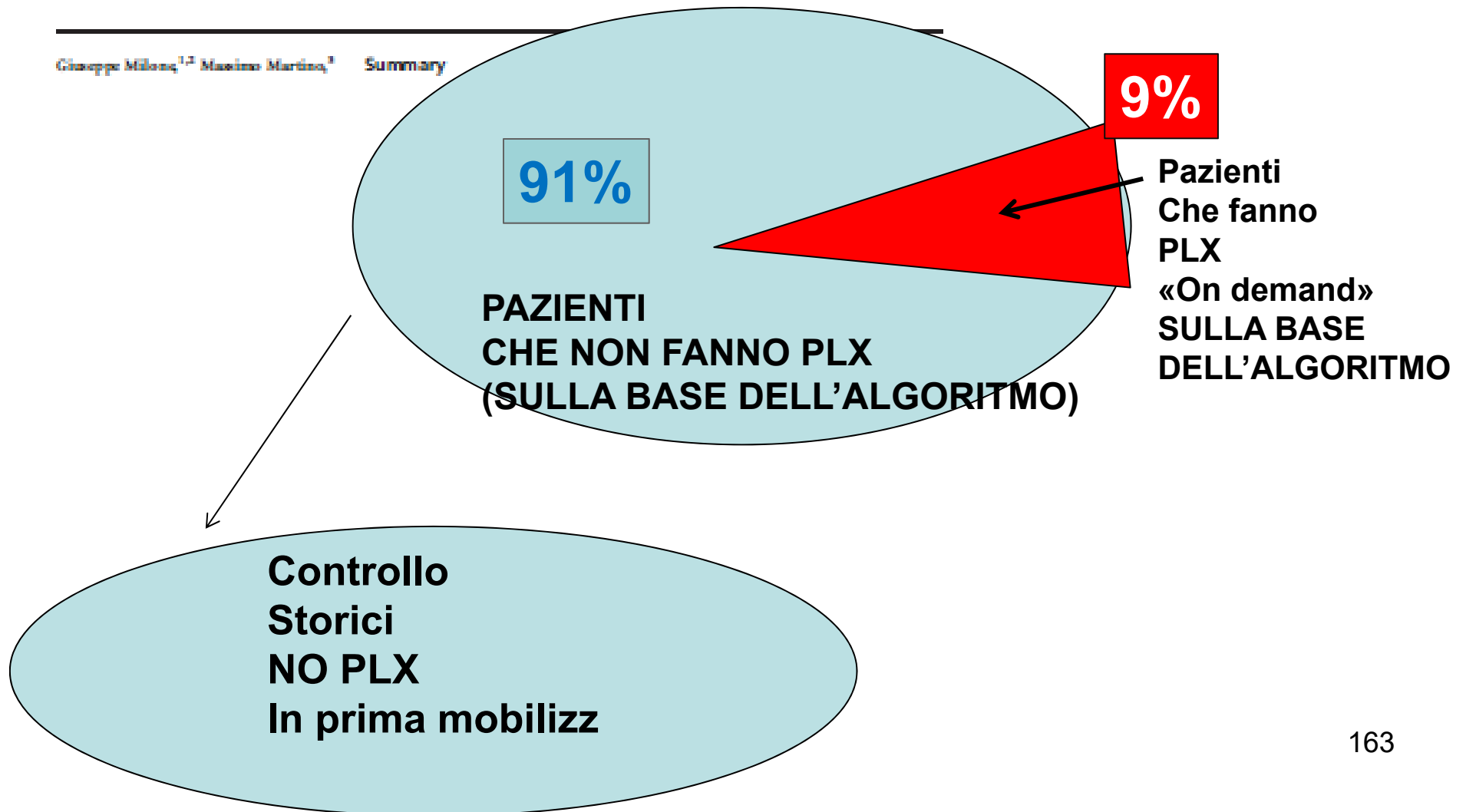
Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, Hougham M, MacPherson J, Winkler K *et al*. Cost and clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF and plerixafor compared to G-CSF and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**: 729–736.



Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, et al. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(9):1396-403.

	Successful mobilized / all patients	Successful harvested / all patients	Successful harvest / successful mobilized	INEFFICIENCY Number of patients “ Successfully mobilized and not successfully harvested ” / “ successful mobilized patients ”
Center 1	99/105 (94.2%)	85/105 (80.9)	84/99 (84.8%)	15/99 (15.2%)
Center 2	45/48 (93.7%)	46/48 (95.8%)	45/45 (100%)	0/45 (0%)
Center 3	25/28 (89.2%)	23/28 (82.1)	22/25 (88%)	3/25 (12%)
TOTAL	169/181 (93.3%)	154/181 (85.0)	151/169 (89.3%)	18/169 (10.7%)

Plerixafor on-demand combined with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cells mobilization and harvest with no increase in costs

Giuseppe Milano,^{1,2} Massimo Martino,³ Summary



	Fallimento	CD34>2x 10e6/Kg	% FEBBRE	COSTI
Antarctica	G+P on demand 0/	7.5		7.886
	CTX 5 gr + G 0/	15.5	60.0%	7.536
Awarua	G+P univ. 0/33	11.6	3.0%	28.980  +30%
	CTX 3-4 gr + G 0/55	16.6	16.3%	22.504
Shaughnessy	G+P univ. 0/33			14.221  -25%
	CTX 3-5 gr + G 0/33		2/33 hospitaliz.	\$ 18.824

41pts

(0 pt mobilization interrupted)

41pts
assessable
for PLX need

0 pts excluded

since were not treated
according to
algorithm:

0 did not receive PLX
in spite of failed mob

0 did not receive PLX
in spite of low
apheresis yield

41pts received
correct treatment
and are assessable
for response

Rate of
PLX use

MM= n. 41

Predictive value of ALGORITHM

(% of successful mobilization
in the group predicted to have a
successful mobilization)

**Overall
results**

(In the whole
population
registered)

**Effectiveness of PLX in patients
actually treated**

(% of successful mobilization in the
group treated with PLX)

Veronica Smith 2013

Specifically, plerixafor was

added to G-CSF if the peripheral blood CD34+ counts plateaued at $<10 \times 10^9/l$ without reaching a maximum of $10 \times 10^9/L$ after recovery of white blood cell count following chemotherapy. In some cases plerixafor was added if the number of cells collected was $<0.3 \times 10^6$ per kilogram of body weight per day for 2 consecutive days with a progressive decline in daily collection yield.

Entry to Cohort C at Investigator's discretion if CD34+ count ≤ 10 cells/ μ L for 2 consecutive days