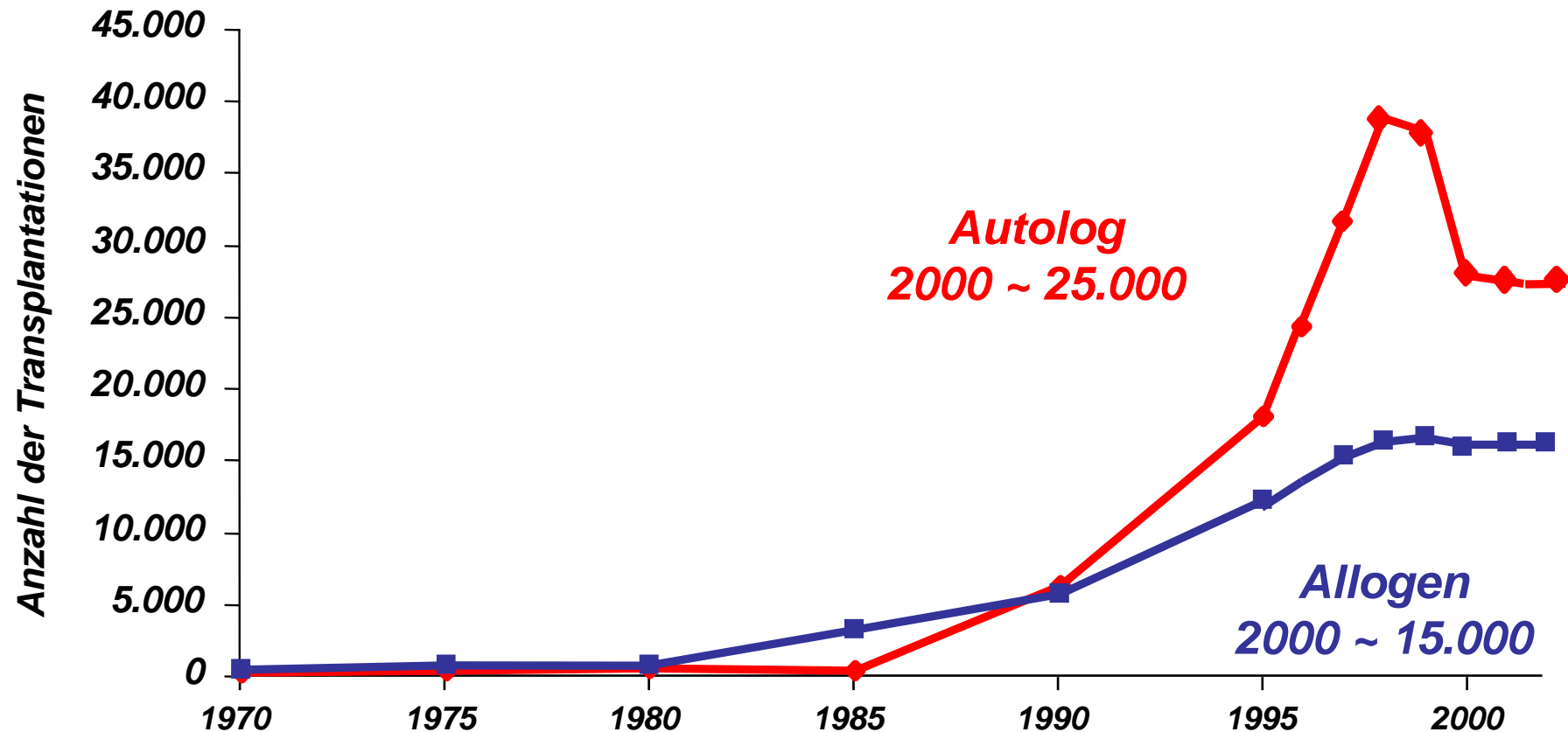


# Stammzell Mobilisation

N. Worel

Klin. Abteilung für Transfusionsmedizin  
Medizinische Universität Wien

# Anzahl der jährlichen SZT weltweit

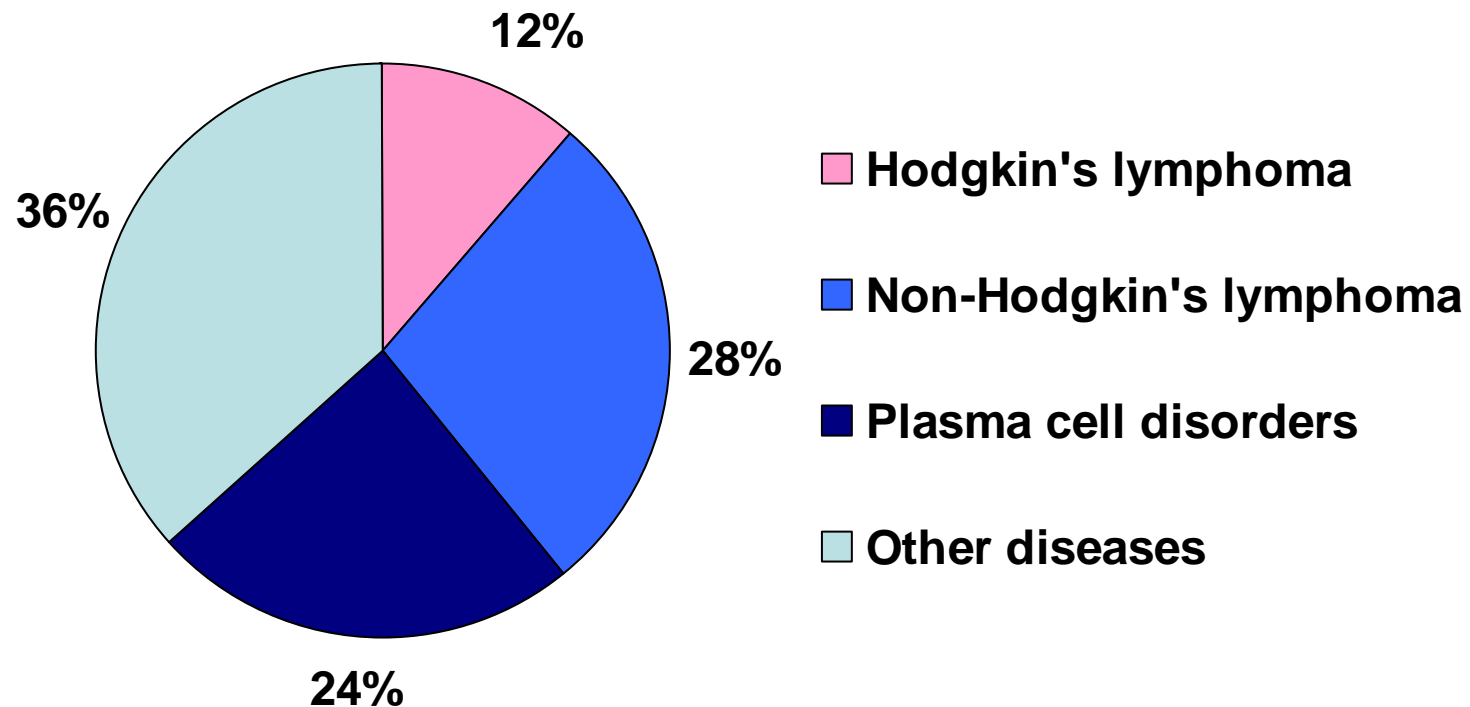


Allogen 2006: Sibling 10,260; URD 8,350

Quelle: CIBMTR

# Distribution of Diseases in the CIBMTR Database (through 2008)

Autologous transplants (Transplant Essential Data\*), n = 127,589



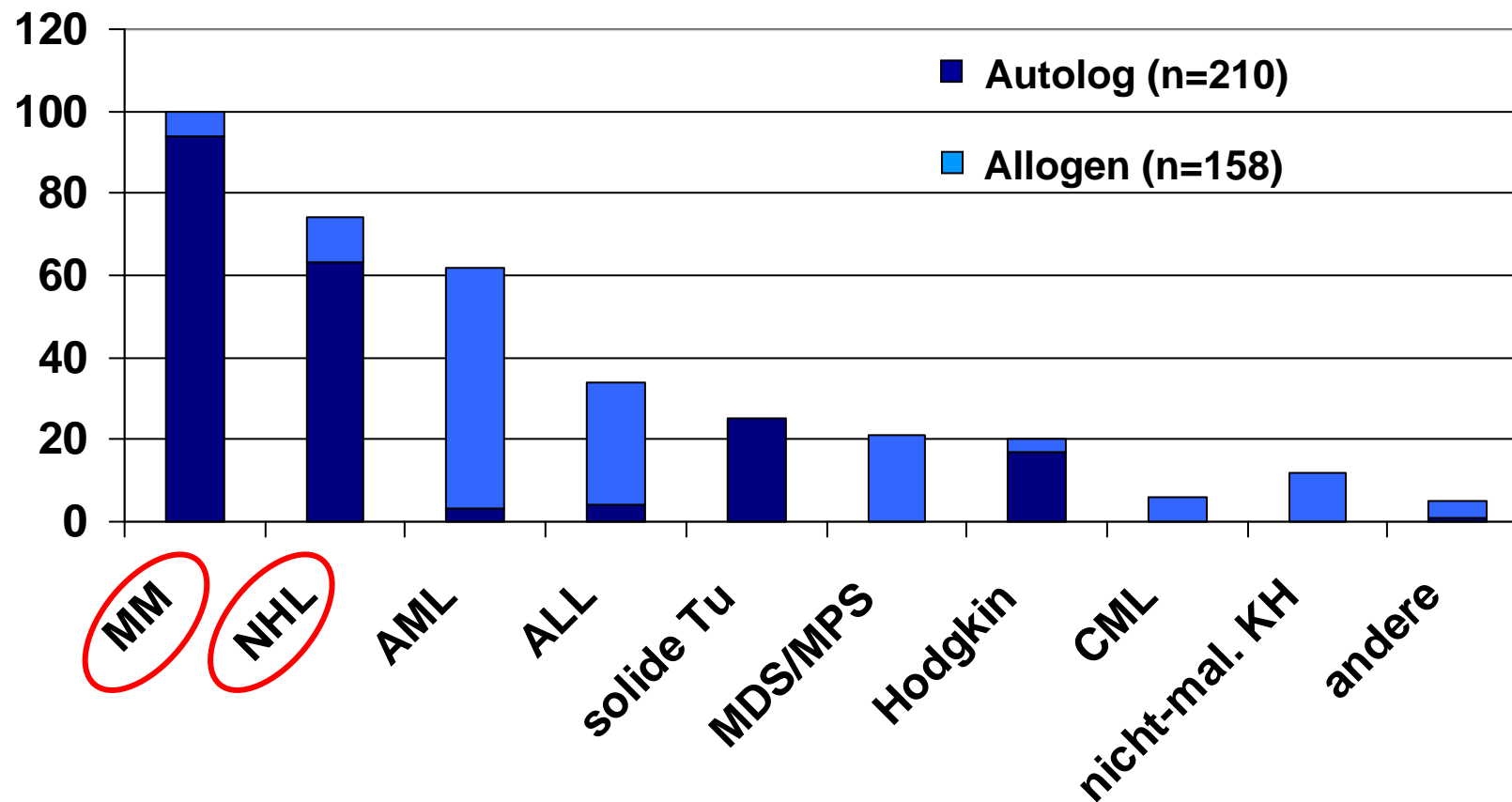
\*Registration began in 1990 and comprehensive data collection in 1992; data for 1989–1990 were collected retrospectively. CIBMTR receives data on autologous transplants from the US and abroad

Disease	Disease status	Autologous
Diffuse large B-cell lymphoma	CR1 (intermediate/high IPI at dx) Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	CO/I S/I GNR/II
Mantle cell lymphoma	CR1 Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	S/II S/II GNR/II
Lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma	CR1 Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	CO/II CO/II GNR/II
Follicular B-cell NHL	CR1 (intermediate/high IPI at dx) Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	D/II D/II GNR/II
T-cell NHL	CR1 Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	D/II D/II GNR/II
Hodgkin lymphoma	CR1 Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	GNR/I S/I CO/II
Lymphocyte predominant nodular HL	CR1 Chemosensitive relapse; ≥CR2 Refractory	GNR/III CO/III CO/III
Myeloma	–	S/I

S = standard of care, generally indicated in suitable patients; CO = clinical option, can be carried out after careful assessment of risks and benefits; D = developmental, further trials are needed; GNR = generally not recommended; CR 1, 2, 3 = first, second, third complete remission;

# SZT in Österreich 2008

Quelle: ASCTR



# Voraussetzung für eine sicher autologe SZT

- Ausreichend Stammzellen mit der Fähigkeit zum Homing und zur hämatopoetischen Regeneration zu sammeln
- Ein rasches Engraftment zu erzielen:
  - ANC >  $0.5 \times 10^9/L$  in 10-12 Tagen
  - Thrombozyten >  $20 \times 10^9/L$  in 15-30 Tagen
- CD34<sup>+</sup> Zahl ist ein Prediktor für Engraftment und Überleben:
  - höhere CD34<sup>+</sup> Zahl (>4-6 x  $10^6/kg$ ) verbessert Überleben<sup>1,2</sup>
  - höhere CD34<sup>+</sup> Zahl (> 5 x  $10^6/kg$ ) verkürzt KH Aufenthalt und reduziert die Anzahl der Blutprodukte bei NHL Patienten<sup>3</sup>
  - optimale CD34<sup>+</sup> Zahl für TX >2 x  $10^6$  bis >5 x  $10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg

# Standard-Mobilisierung im klinischen Alltag

- Chemotherapie + Wachstumsfaktoren<sup>1</sup>
  - Krankheitsspezifische Regime
  - CHT unabhängig von der Grundkrankheit
- Hämatopoietische Wachstumsfaktoren<sup>2</sup>
  - Filgrastim<sup>®</sup> (G-CSF)

1. Hicks et al. *Transfusion*. 47;2007:629–635. 2. Smith et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205.

# Vor- und Nachteile der Standard-Mobilisierungsregime

Mobilisation Regimen	Advantages	Disadvantages
<b>G-CSF</b>	<p>Lower resource utilisation<sup>1</sup></p> <p>Lower toxicity<sup>1</sup></p> <p>Outpatient administration</p>	<p>No anti-tumour effect</p> <p>Higher collection failure rates<sup>1,2</sup></p> <p>Can be associated with significant morbidity (e.g. bone pain, headache)<sup>3</sup></p> <p>Rare but severe adverse effects have been reported (splenic rupture)</p>
<b>G-CSF + Chemotherapy</b>	<p>Greater haematopoietic stem cell yields<sup>1,4-6</sup></p> <p>Fewer apheresis sessions to reach cell dose goal<sup>1</sup></p> <p>Anti-tumour activity<sup>1</sup></p> <p>Comparable engraftment characteristics<sup>1,5,6,10</sup></p>	<p>Greater hospitalisation rates<sup>1,7</sup></p> <p>Increased resource utilisation<sup>1</sup></p> <p>Reduced predictability<sup>8,9</sup></p> <p>Potential stromal damage</p> <p>Haematological toxicity and associated complications</p>

1. Desikan et al. *J Clin Oncol* 1998; 2. Micallef et al. *Hematol J* 2000; 3. Neupogen® [package insert]. Amgen Inc.; 1991–2007. 4. Bensinger et al. *J Clin Oncol* 1995; 5. Narayanasami et al. *Blood* 2001; 6. Kumar et al. *Leukemia* 2007; 7. Koc et al. *J Clin Oncol* 2000; 8. Hicks et al. *Transfusion* 2007; 9. Bargetzi et al. *Bone Marrow Transplant* 2003; 10. Ford et al. *Transfusion* 2006.



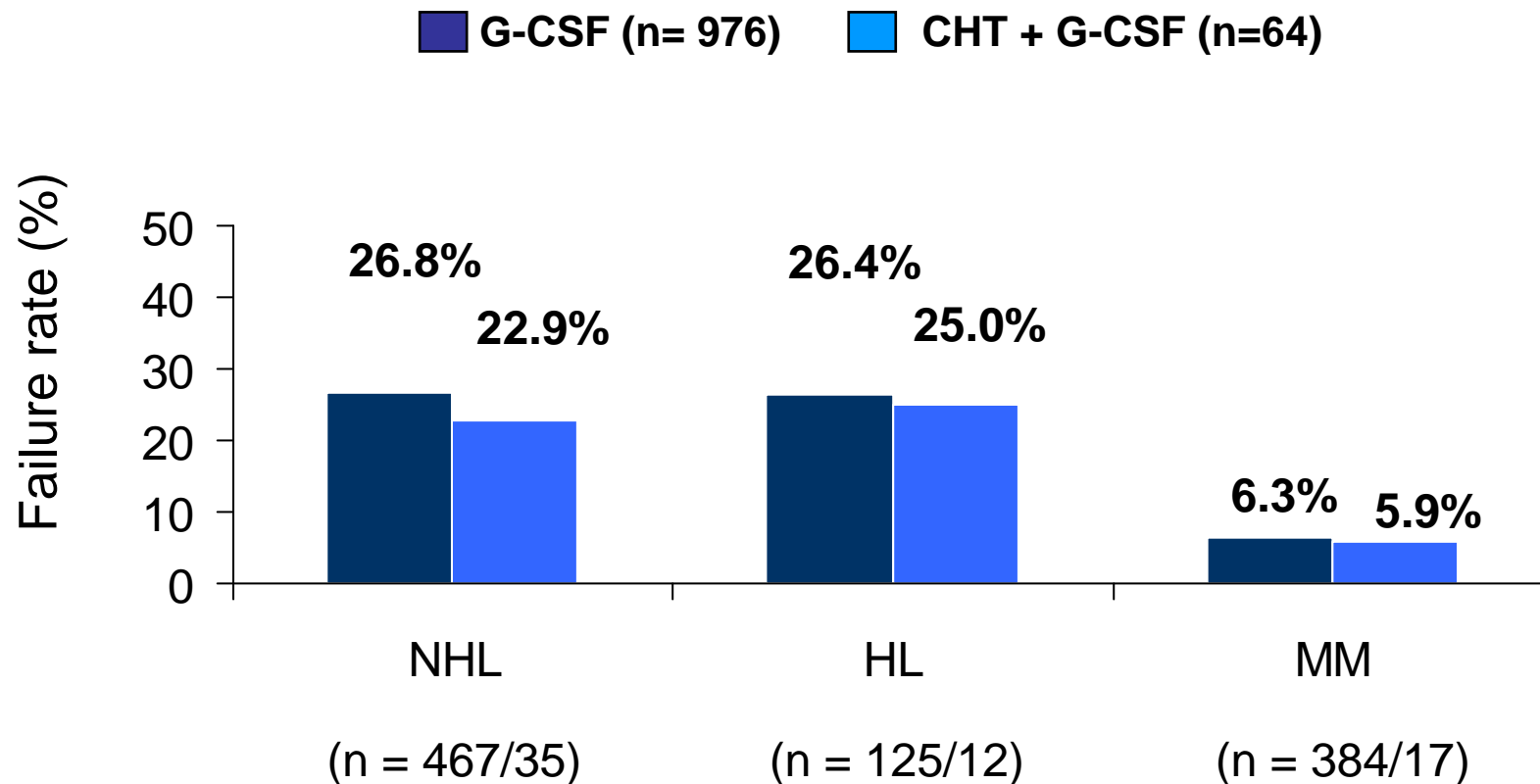
# Ergebnisse der Standard-Mobilisierung

- Mobilisierungsversager: ca. 6% bei MM und 20-40% bei NHL<sup>1-3</sup>
- In einer rezenten retrospektiven Analysis von 1040 Patienten wurde bei ca. 6% der MM und ca. 25% der NHL Patienten ein Mobilisierungsversagen ( $< 2 \times 10^6$  CD34+/kg nach 5 Apheresetagen) beobachtet<sup>3</sup>

## Autologe SZ-Mobilisierung AKH 2008:

- Keine Sammlung: 4% bei MM, 8% bei NHL
- Insuffiziente Mobilisierung ( $< 2 \times 10^6$  CD34+/kg ): 8/187 (4%)

# Mobilisierungs-Versager bei G-CSF ± Chemotherapie



# Konsequenz suboptimaler Mobilisierung

- Mobilisierungsversagen:
  - Keine Transplantation möglich<sup>1</sup>
  - Höhere Anzahl an Apheresetagen<sup>2</sup>
  - Mehrere Mobilisierungsversuche<sup>2</sup>
  - Knochenmarkentnahme<sup>2</sup>
  - Mehr Ressourcen nötig<sup>2</sup>
- Suboptimale Aphereseprodukte:
  - Verzögertes Engraftment, Transplantatversagen<sup>3,4</sup>
  - Höheres Risiko für Infektionen und/oder Blutung<sup>3,5</sup>
  - Gesteigerter Transfusionsbedarf<sup>3,4</sup>

# Risikofaktoren für suboptimale Mobilisierung

- Alter > 60 Jahre<sup>1</sup>
- Grunderkrankung<sup>1,2</sup>
- Intensive Vortherapie (Bestrahlung, CHT)<sup>1,2</sup>
- Melphalan, Carmustine, Fludarabin<sup>1,2</sup>
- Neue Induktionsstrategien (Lenalidomid bei MM)<sup>3</sup>

Poor or failed mobilisation is often defined as a collection of  $< 1-2 \times 10^6$  cells/kg<sup>1,2</sup>

1. Stiff. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 2. Micallef et al. *Hematol J* 2000; 3. Rajkumar et al. *Blood* 2005.

# Poor Mobilizer

- $< 10$  CD34<sup>+</sup> Zellen/ $\mu$ l
- $< 1 \times 10^6$ /kg CD34<sup>+</sup> Zellen in 1-2 LVL
- Alternativen
  - Eskalation von G-CSF (12-24 $\mu$ g/kg)
  - (GM-CSF, IL3, SCF: in EU nicht verfügbar)
  - KM (nach G-CSF Stimulation)<sup>1</sup>
  - Pegfilgrastim (Neulasta<sup>®</sup>)<sup>2,3</sup>
  - Plerixafor (Mozobil<sup>®</sup>)<sup>4</sup>

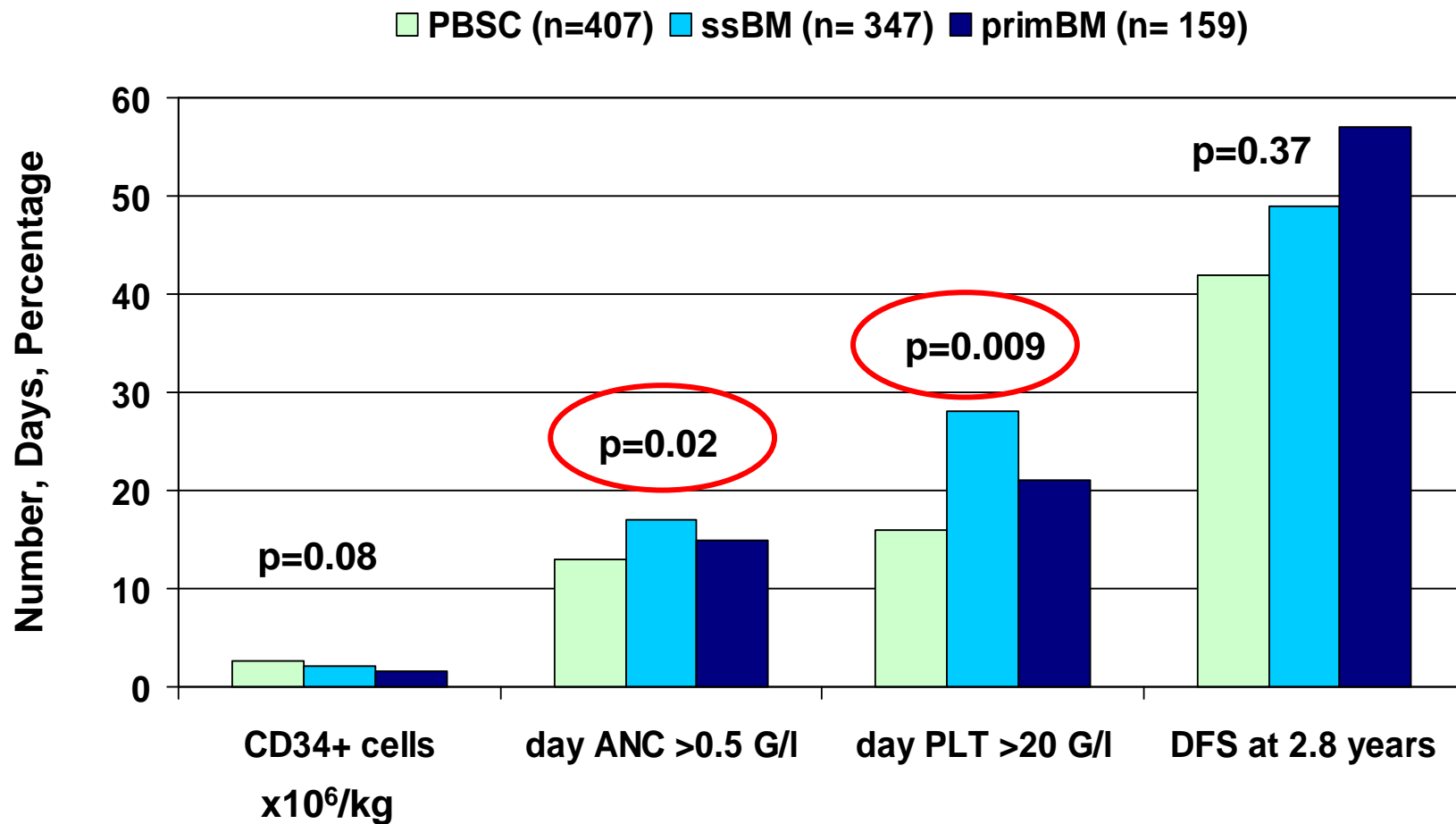
# Hoch dosiertes G-CSF

Author	G-CSF Dosis	NCx10 <sup>8</sup> /kg	CD34x10 <sup>6</sup> /kg
Martínez <sup>1</sup>	10µg/kg/Tag (n=20)	4.27	3.1
	20µg/kg/Tag (n=20)	6.72	5.9*
Engelhardt <sup>2</sup>	10µg/kg/Tag (n=25)	2.56	2.0
	24µg/kg/Tag (n=50)	3.81	3.7*
Kröger <sup>3</sup>	CHT+5µg/kg/Tag (n=17)		5.1
	24µg/kg/Tag (n=18)		5.3

Cave: Milzruptur<sup>4</sup>

\*p<0.05

# Primed BM compared to PBSC and steady-state BM



## AKH: G-CSF stimuliertes KM bei Mobilisierungsversagern

Patient	Diagnose	NC G/I	NC x10 <sup>8</sup> /kg	CD34 x10 <sup>6</sup> /kg	CD34 %
M, 52a	MM	9.3	1.64	1.18	0.72
M, 53a	MM	28.3	1.41	1.69	1.2
M, 46a <sup>1, 2</sup>	n. testis	42.3	1.78	0.9	0.5
M, 27a <sup>1</sup>	B-ALL	12.5	1.55	1.27	0.82
M, 60a	MM	43.4	2.14	1.07	0.5
M, 33a	n. testis	11.0	1.13	1.11	1.0
F, 61a <sup>1, 2</sup>	NHL	12.5	3.0	0.84	0.28
M, 58a <sup>2</sup>	NHL	25.8	1.4	0.11	0.01
F, 38a	Sarkom	49.3	1.26	0.62	0.5
M, 43a	AML	11.8	0.68	0.24	0.35
F, 60a <sup>2</sup>	NHL	21.6	1.68	0.2	0.12
<b>Median</b>	<b>(Range)</b>	<b>21.6</b>	<b>1.55</b>	<b>0.9 (0.11-1.69)</b>	<b>0.5</b>

<sup>1</sup> zusätzlich PBSC gesammelt, <sup>2</sup>PBSC-Sammlung nach G-CSF und CXCR4 Antagonist



# Pegfilgrastim

Author	Patients	CD34 x10 <sup>6</sup> /kg	p value
Putkonen <sup>1</sup>	PegG-CSF 12mg (n=38)	4.9	0.002
	G-CSF 5µg/kg/d (n=76)	8.5	
Tricot <sup>2</sup>	PegG-CSF 6mg, d 6+13; (n=140)	14.5	0.004
	G-CSF 5µg/kg/bid (n=97)	10.0	

- Pheresestart ca 2 Tage früher
- > CD34 in der 1. Apherese
- Wenig randomisierte Studien
- Keine Erfahrung bei Mobilisierungsversagern

# Mobilisierungsregime AKH 2009

- Chemotherapie + G-CSF: 93/137 (67%)
  - Krankheitsspezifische Regime: 65/137 (47%)
  - Cyclophosphamid: 28/137 (20%)
- G-CSF: 30/137 (23%)
- G-CSF + CXCR4 Antagonist: 6/137 (4%)
- CHT + G-CSF + CXCR4 Antagonist: 8/137 (6%)

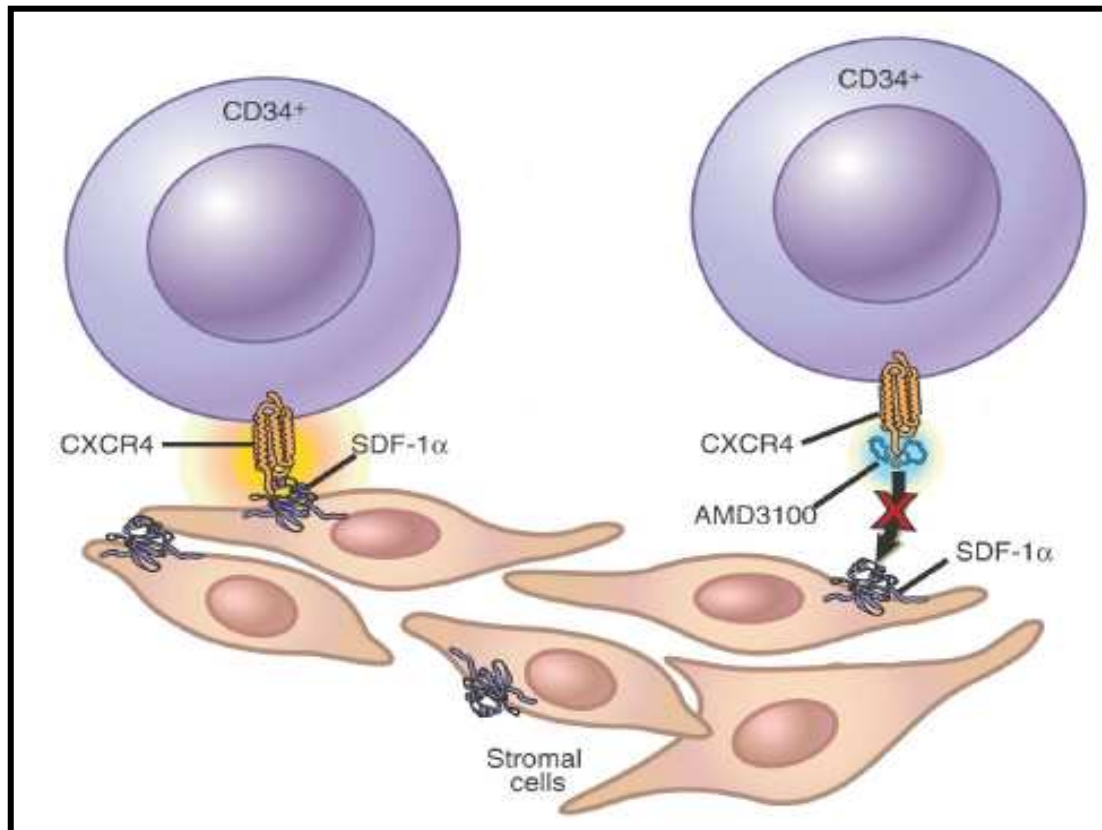
# Plerixafor (AMD3100)

- Bizyclam Molekül<sup>1</sup>
- Bindet reversibel an den CXCR4 Rezeptor und blockiert die SDF-1 $\alpha$  Interaktion<sup>2</sup>
- Initial in HIV-Therapie entwickelt
- Low molecular weight (MW = 502)<sup>3</sup>
- Verbessert die Mobilisation von CD34+ Zellen<sup>1</sup>



1. Mozobil® [Summary of Product Characteristics]. Naarden, The Netherlands: Genzyme Europe BV; 2009.  
2. Pusic et al. *Curr Pharm Des.* 2008; 3. De Clercq. *Nat Rev Drug Discov.* 2003.

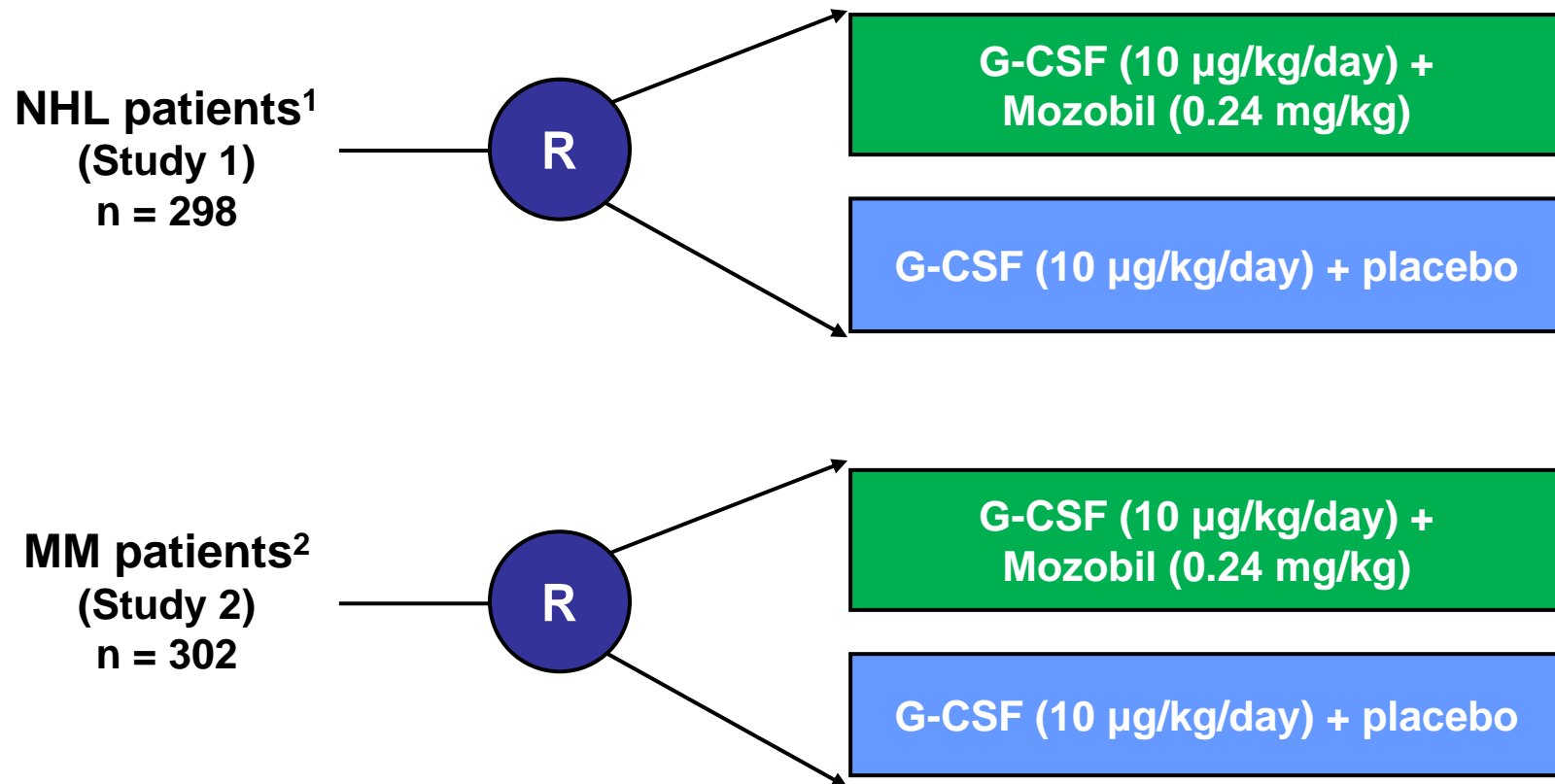
# Plerixafor: Wirkmechanismus



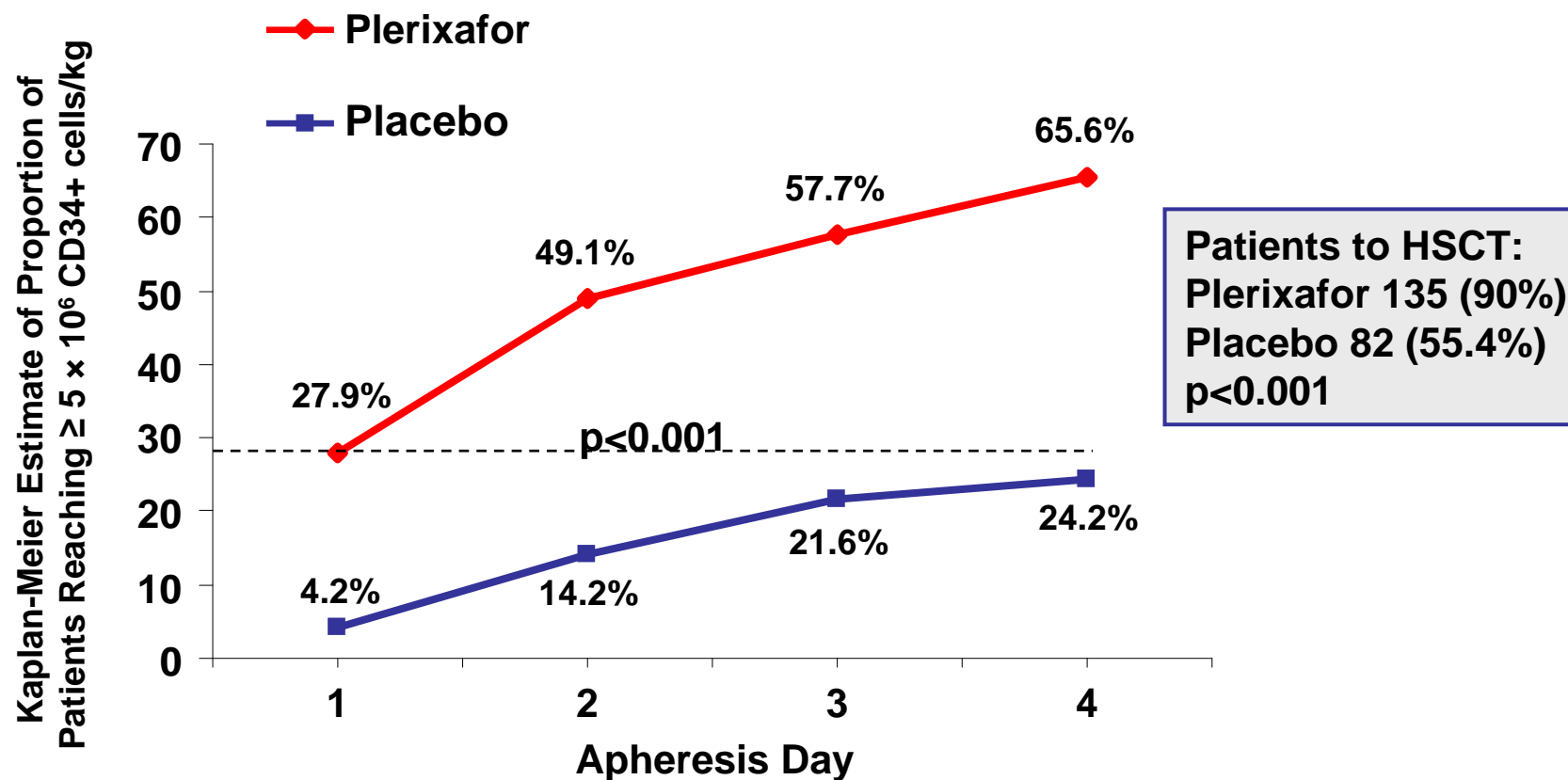
SDF-1 $\alpha$  and CXCR4 play key regulatory roles in stem cell trafficking to, and retention by the bone marrow.

Plerixafor blocks the CXCR4/SDF-1 $\alpha$  interaction, releasing stem cells from the bone marrow into the circulating blood.

# Efficacy and Safety of Mozobil<sup>®</sup> (plerixafor) Phase 3 Trial: Study Design

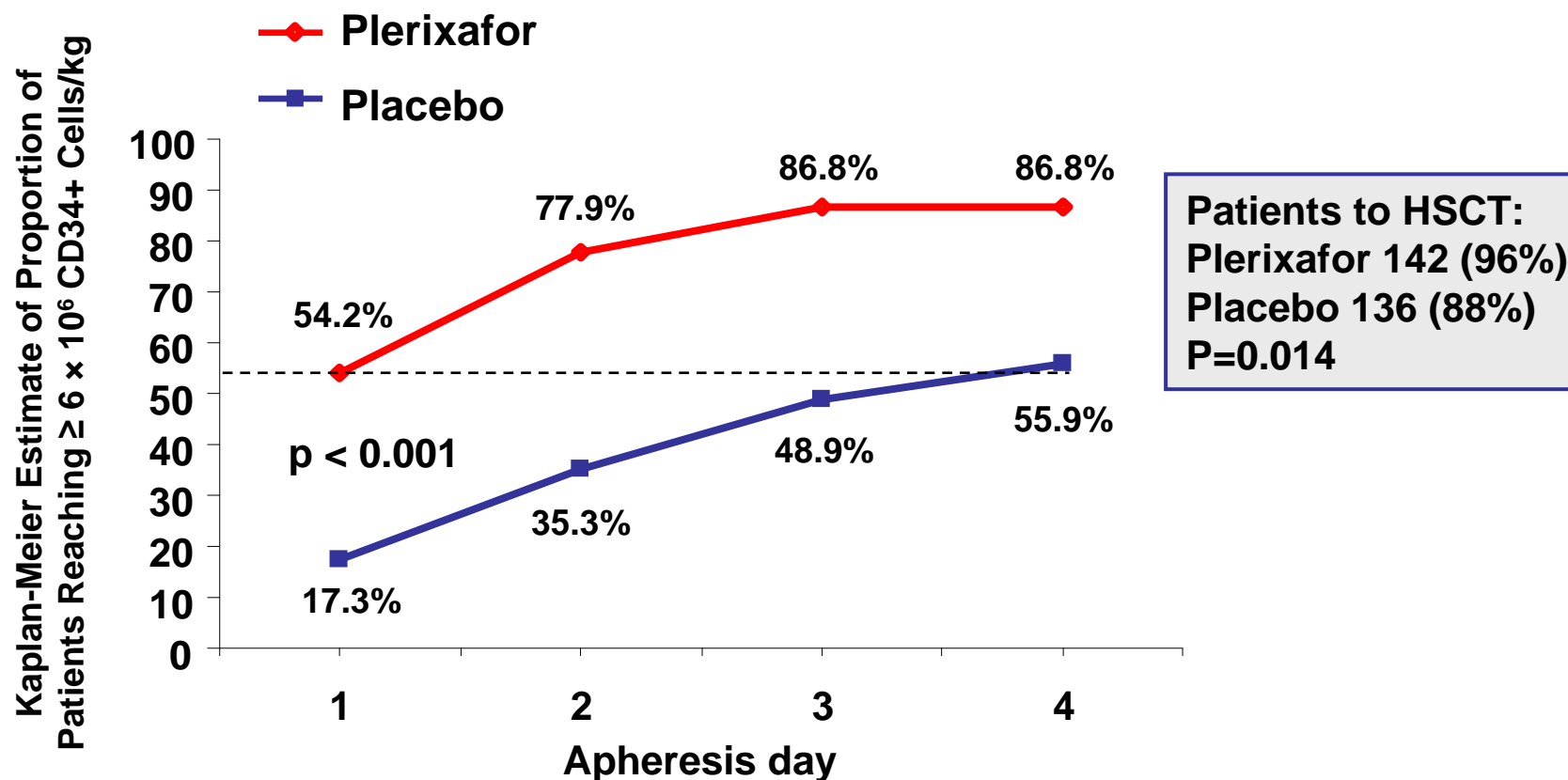


## NHL Patients achieving $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cells/kg by apheresis day – ITT Population

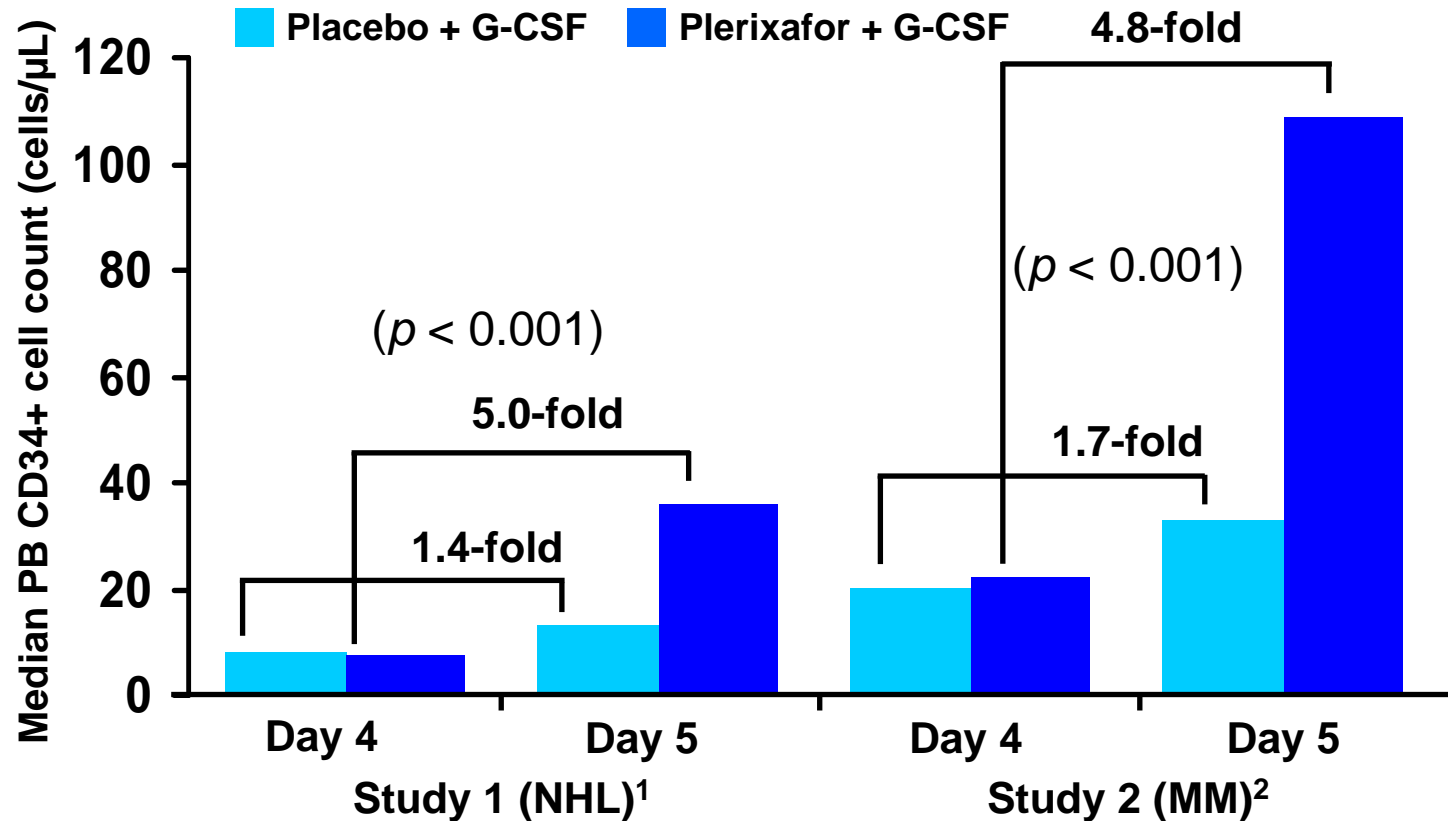


ITT, intention-to-treat; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.  
DiPersio et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:4767–4773.

## MM Patients achieving $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cells/kg by apheresis day – ITT Population



# Peripheral Blood CD34+ Cell Mobilisation Following 4 Days G-CSF Pretreatment and Plerixafor Administration



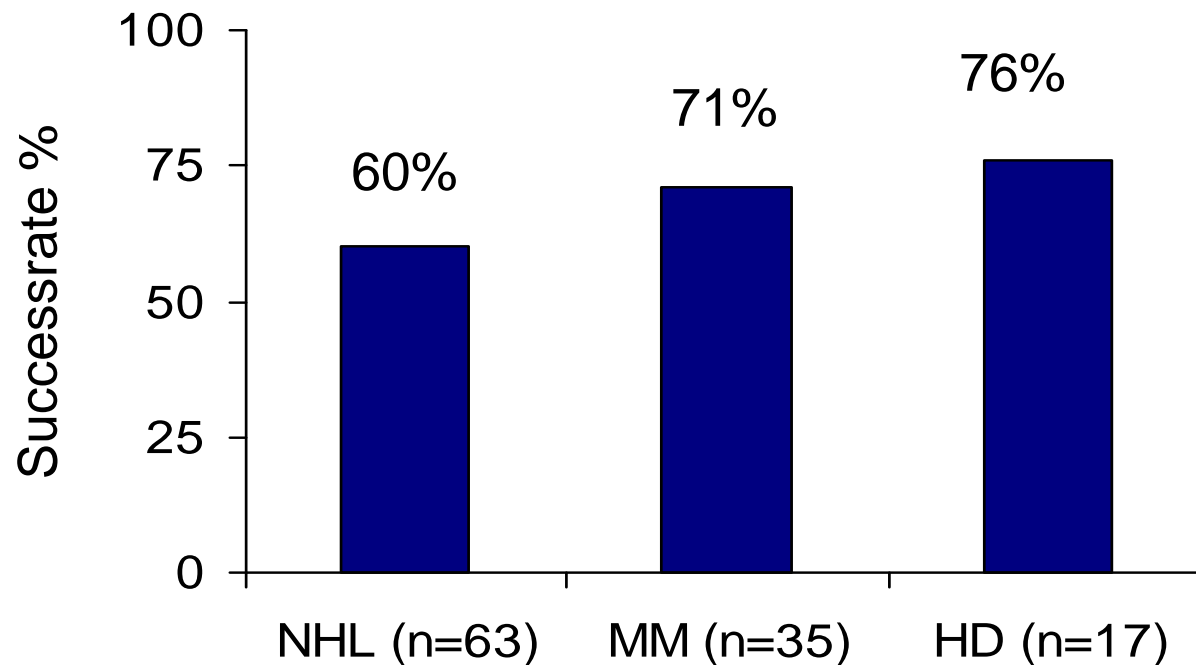
The median fold PB CD34+ cell increase was higher for those receiving plerixafor + G-CSF vs those receiving placebo + G-CSF



# Compassionate Use Data (CUP)

>2 x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> /kg (Plerixafor + G-CSF) in 115 pts.

Overall success 66% after Plerixafor re-Mobilisation



# Patienten (n=27\*), CUP Österreich

Medianes Alter (range)	57 (19-69) Jahre
Gender	
Male / Female	8/19*
Diagnose	
MM	7
NHL / HD	15/2
andere	3
Vortherapie, median (range)	
Anzahl der CHT Regime	2 (1-5)
Anzahl der CHT Zyklen	8 (3-27)
Anzahl der Mobilisierungsversuche	1 (1-8)

\* 3 Patienten erhielten je 2 Mobilisierungszyklen mit Plerixafor und G-CSF

# Ergebnisse Mobilisierung (n=30)

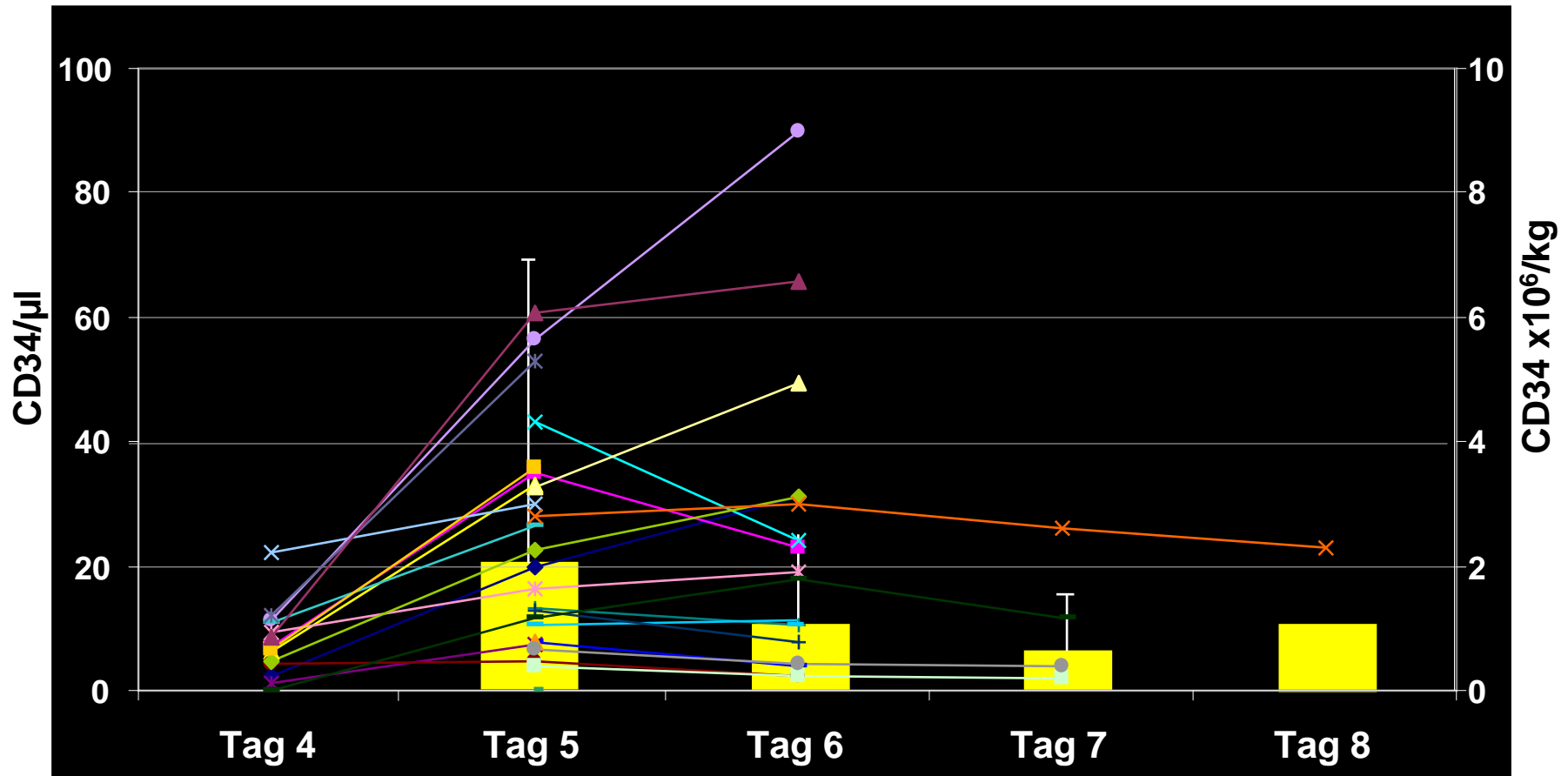
Median (Range)	CD34 <sup>+</sup> Zellen
Tag 4 vor Plerixafor	6.7 (0-22.3)* / $\mu$ l
Tag 5 nach Plerixafor	<b>21.2 (0-74.6) /<math>\mu</math>l</b>
<b>Anzahl CD34<sup>+</sup> Zellen x10<sup>6</sup>/kg</b>	<b>3.5 (0.08-8.1)</b>
Anzahl STZ-Apheresen/Patient	2 (1-4)
Transplantdosis erreicht n (%)	19/27 (70%) Patienten

\*von 14 Patienten

6 Pat. Mob. Versager (3 keine Pherese), 3 Patienten zusätzl. KM-Entnahme

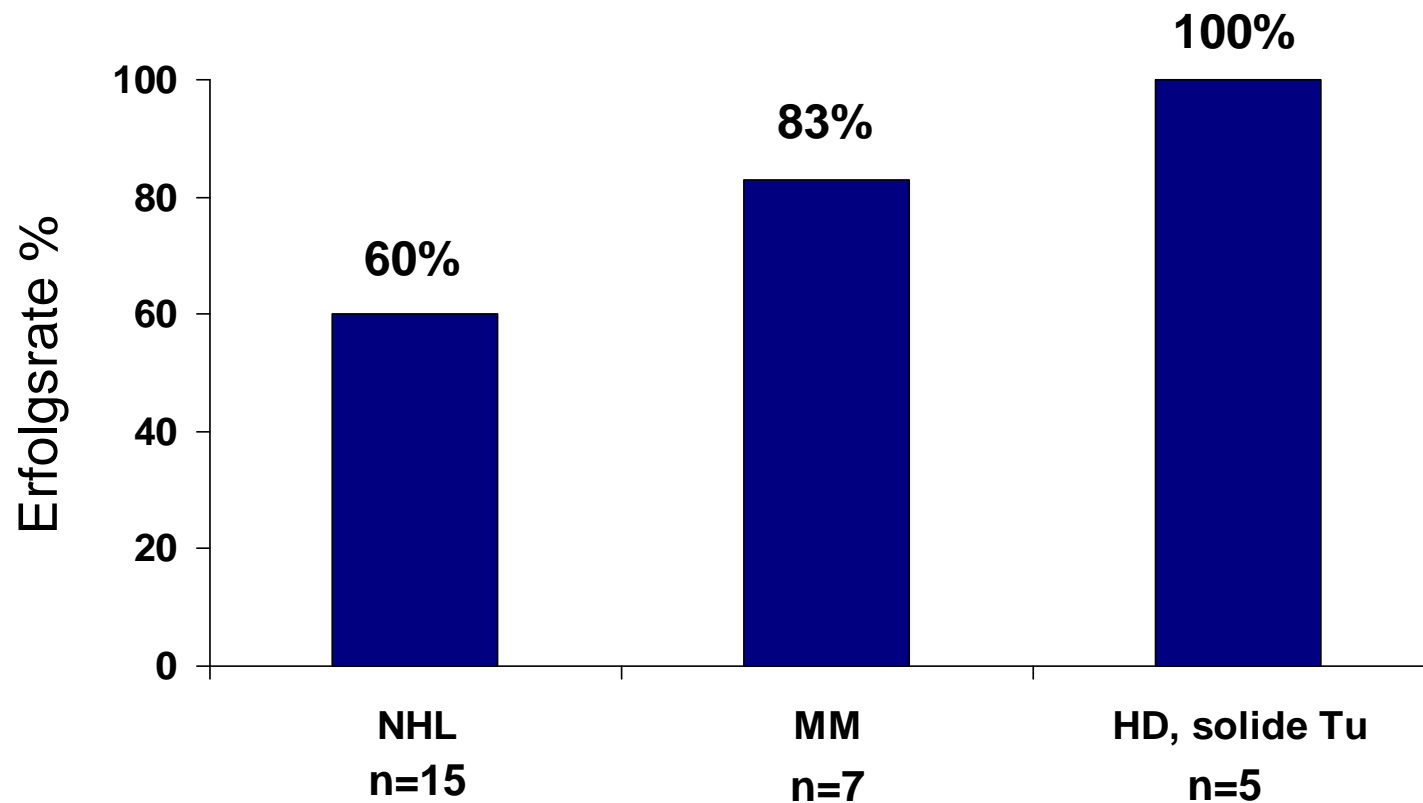
# Verlauf CD34<sup>+</sup>/μl und CD34<sup>+</sup>x10<sup>6</sup>/kg

Overall Erfolgsrate von 70% nach Plerixafor re-Mobilisation



**>2 x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> /kg nach Plerixafor + G-CSF**

**Overall Erfolgsrate von 70% nach Plerixafor re-Mobilisation**



# Zusammenfassung

- Golden Standard: Filgrastim (5-10 $\mu$ g/kg/d) +/- Chemotherapie
- Bei Mobilisierungsversagern:
  - G-CSF stimuliertes Knochenmark
  - Plerixafor + G-CSF (10 $\mu$ g/kg/d) +/- CHT (nicht bei Leukämien oder Myelodysplasien)
- Pegfilgrastim:
  - Wenige Daten, kaum randomisierte Studien
  - Keine Daten bei Mobilisierungsversagern
- Plerixafor:
  - Bei Mobilisierungsversagern 66% Erfolgsrate