

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 05/2016**

**Plerixafor para pacientes com indicação
de transplante autólogo de células
estaminais hematopoiéticas**

**Belo Horizonte
Junho - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Plerixafor

Indicação em bula: Preparação para transplante autólogo em pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) ou Linfoma Não Hodgkin (LNH) em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF).

Pergunta: Existe evidência para o uso de plerixafor em pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas?

Evidências: Foram encontradas duas revisões sistemáticas que avaliaram o medicamento para mobilização de células hematopoiéticas em pacientes com MM e LNH. Os resultados indicam que a adição de plerixafor ao tratamento com G-CSF aumenta de forma significativa a coleta de células hematopoiéticas em pacientes com linfoma em um menor prazo de tempo, mas que esse resultado é menor quando se avalia pacientes com mieloma. Entretanto, existem outras opções para o aumento das células hematopoiéticas para coleta, como o aumento da dose do G-CSF ou a associação do G-CSF com a quimioterapia, que também se mostraram eficazes. Os resultados de segurança e sobrevida não foram conclusivos. As revisões sistemáticas apresentam como limitações o fato de que poucos estudos avaliaram o uso de plerixafor, sendo que a maior parte dos estudos incluídos contou com financiamento do fabricante do produto.

Conclusões: Plerixafor aumenta a mobilização de células estaminais hematopoiéticas em pacientes com linfoma e mieloma, o que também foi observado com aumento de dose do G-CSF ou a associação de G-CSF com quimioterapia para posterior transplante autólogo.

CONTEXTO

O transplante de células estaminais¹ hematopoiéticas é um tratamento eletivo, que utiliza a célula progenitora do próprio paciente ou de um doador compatível, para reestabelecimento da hematopoiese normal, após supressão medular com altas doses de quimioterapia. Pode ser classificado como alogênico², singênico³ ou autólogo⁴, de acordo com o doador, a partir de células obtidas de três fontes: medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário⁽¹⁾.

1-População acometida: Pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas.

2-Prevalência/Incidência: Segundo Netfield *et al* (2008), em um estudo conduzido nos Estados Unidos, a probabilidade de uma pessoa vir a necessitar de um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas até aos 70 anos é de cerca de 1:400, enquanto a probabilidade acumulada de vir a necessitar de um transplante alogênico é de cerca de 1:200. Gratwohl *et al*. (2010) avaliaram retrospectivamente, por meio de inquérito em 2006, 1327 centros em 71 países para determinar o uso atual de transplantes em um nível global. Foram observados 50.417 transplantes primários de células estaminais hematopoiéticas, sendo 21.516 alogênicos (43%) e 28.901 autólogos (57%). As taxas médias de transplantes foram de 48,5 por milhão de habitantes nas Américas, 184 por milhão na Ásia, 268,9 por milhão na Europa e de 47,7 por milhão no mediterrâneo oriental e África. Do total de transplantes observados, 34% foram em pacientes com leucemia, 54% em pacientes com linfoma, 6% em pacientes com tumores sólidos, 5% em doenças não malignas e 1% em outras condições^(2,3).

3-Curso da doença: O transplante autólogo de medula óssea deve ser considerado em todos os pacientes elegíveis e com recidiva após o tratamento quimioterápico da doença^(4,5). O transplante alogênico pode ser considerado em

¹Células que podem se diferenciar em diversas linhagens celulares, tendo a capacidade de se auto renovar e de se dividir indefinidamente.

²Nos transplante alogênicos são utilizadas células tronco de um doador saudável, aparentado ou não aparentado.

³No transplante singênico o doador é o irmão gêmeo do paciente, gêmeos idênticos, da mesma placenta.

⁴Nesta técnica são utilizadas as próprias células tronco do paciente, que são tratadas com altas doses de radiação ou quimioterapia para garantir que não existam células cancerígenas. Também denominado *transplante autogênico*.

casos de recidiva ao transplante autólogo, entretanto, trata-se de uma técnica com alta taxa de mortalidade^(6,8,9). Em ambos os transplantes, os pacientes elegíveis são aqueles mais jovens, não resistentes à quimioterapia e que apresentam estágio de alto risco/gravidade da doença^(4,5). A maior parte dos pacientes não é elegível para o transplante devido à idade e as comorbidades apresentadas, principalmente para o alogênico^(6,7).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Mozobil[®]

2-Princípio ativo: Plerixafor

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 125430023. Validade: 02/2020.

Indicado, em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para coleta e posterior transplante autólogo em pacientes com LNH e MM.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células estaminais

hematopoiéticas para o sangue periférico, para coleta e posterior transplante autólogo em pacientes com LNH e MM.

b) EMA

Sim Não

Indicação: ajuda a recolher células estaminais hematopoiéticas (células da medula óssea que podem desenvolver em diferentes tipos de células sanguíneas para o transplante). Ele é utilizado em doentes com LNH ou MM para o transplante autólogo em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF).

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas é considerado um tratamento padrão para muitos pacientes com LNH e MM. O transplante bem sucedido depende de uma adequada mobilização de células CD34+. Existem várias estratégias de mobilização, mas o mais comum são o uso de filgrastim (fator de estimulação de colônias de granulócitos; G-CSF) isoladamente ou em combinação com quimioterapia. Estas terapias podem mobilizar um número suficiente de células em 70 a 80% dos pacientes em primeira tentativa, mas um número significativo dos pacientes necessita de um meio alternativo de mobilização. Relatórios anteriores demonstraram taxas de sucesso de remobilização de 20 a 50%. Estas estratégias de remobilização têm historicamente incluído doses mais elevadas de filgrastim, pegfilgrastim, a combinação de quimioterapia com filgrastim ou filgrastim com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, tais como molgramostim e sargramostim (fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos; GM-CSF), de acordo com o diagnóstico, o estado da doença e método de mobilização primária ^(8,9).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o plerixafor é de 16,8 mg/dia⁽¹⁰⁾. Isto corresponde a 0.24 mg/kg/dia, conforme expresso na bula do medicamento para preparação de pacientes com MM ou LNH para transplante, sendo administrado geralmente de 2 a 4 dias consecutivos⁽¹¹⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 06 de maio de 2016, para os ICMS de 18%⁵ e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com Plerixafor para 2, 3 e 4 dias de tratamento.

Plerixafor	Dose diária (mg)	2 dias (mg) Ampolas	3 dias (mg) Ampolas	4 dias (mg) Ampolas
	16,8	33,6 2	50,4 3	67,2 4
Em Reais (R\$)	Valor Unitário	Valor 2 Ampolas	Valor 3 ampolas	Valor 4 ampolas
ICMS 18%	12.288,68	24.577,36	36.866,04	49.154,72
ICMS 0%	10.076,72	20.153,44	30.230,16	40.306,88

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

⁵ ICMS 18% - AM, AP, BA, MA, MG, PB, PE, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros: Potencializar a coleta de células estaminais hematopoiéticas para posterior transplante autólogo, em combinação com um agente G-CSF.

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 01/04/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Plerixafor é eficaz e seguro para pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais?

Base pesquisada: PUBMED

Resultados: 2 revisões sistemáticas

Data da busca (2): 20/05/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Plerixafor é eficaz e seguro para pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais?

Base pesquisada: The Cochrane Library

Resultados: 1 revisão sistemática⁶

RESULTADOS COMPILADOS

Duas revisões sistemáticas avaliaram o plerixafor para pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais com LNH e MM.

Hartmann *et al.* (2015) identificaram quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram o plerixafor para mobilização de células hematopoiéticas para transplante autólogo. No entanto, dois estudos terminaram prematuramente devido ao baixo número de pacientes recrutados e não relataram resultados. Os outros dois ensaios avaliaram 600 pacientes com LNH e MM. Em ambos os estudos o grupo experimental recebeu plerixafor combinado com G-CSF e o grupo controle recebeu apenas G-CSF. Não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos de mortalidade e eventos adversos entre os grupos. Os resultados sugerem que a adição de plerixafor ao G-CSF leva a um aumento de coleta de células em um tempo curto com um maior número de pacientes podendo realizar o transplante, sendo observada uma maior melhora em pacientes com linfoma do que com mieloma. No entanto, não houve evidências suficientes para determinar se a adição de plerixafor afeta a sobrevida e os eventos adversos. Além disso, os dois ensaios clínicos incluídos na metanálise foram conduzidos pela Genzyme Corporation, a fabricante de plerixafor, e foram publicados várias vezes. A qualidade da evidência foi de moderada a alta. Porém, devido aos resultados não publicados dos dois estudos interrompidos, os resultados da revisão sistemática podem ter sido afetados por viés de publicação^{7 (12)}.

Sheppardet *et al.* (2012) relataram a eficácia e segurança de diferentes estratégias de mobilização de células hematopoiéticas para transplante autólogo

⁶ Também encontrada na base de dados PUBMED.

⁷ 1. Consiste em incluir na revisão sistemática uma amostra de estudos não representativa da totalidade dos estudos realizados.

2. Fenômeno na comunicação científica em que os autores são mais propensos a apresentar, e editores de revistas são mais propensos a publicar estudos com resultados "positivos" (ou seja, os resultados que mostram um achado significativo) do que os estudos com resultados "negativos" ou que não suportam resultados esperados.

em neoplasias hematológicas. 28 artigos foram incluídos na revisão. A indicação mais comum para o transplante autólogo foi LNH (19 estudos), seguido por MM (17 estudos), e linfoma de Hodgkin (11 estudos). A maioria dos estudos incluiu poucos participantes, o maior estudo envolveu 302 indivíduos. Os estudos incluídos foram agrupados em três categorias gerais baseadas na estratégia de mobilização: (1) ciclofosfamida com fator de crescimento (G-CSF ou GM-CSF), (2) fator de crescimento ou mobilização não baseada em quimioterapia (3) combinação de quimioterapia ou quimioterapia não baseada em ciclofosfamida com fator de crescimento. Entre esses estudos, dois analisaram a adição de plerixafor com G-CSF, relatando melhora significativa no rendimento das células CD34+ para a combinação em doentes com linfoma LNH e MM. Em geral, mais células CD34+ foram coletadas por estratégias que utilizam doses mais elevadas de G-CSF, adição de quimioterapia ao fator de crescimento ou pela combinação de fator de crescimento com aneastim ou plerixafor. No entanto, os dois estudos incluídos que avaliaram o plerixafor foram realizados pelo mesmo grupo de pessoas, receberam financiamento da Genzyme Corporation, apresentaram baixo poder estatístico e baixa qualidade metodológica ⁽¹³⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os medicamentos filgrastim (G-CSF) e molgramostim (GM-CSF) para o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da anemia aplásica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais, PCDT da Hepatite Viral C e coinfeções, infecção pelo HIV resultando em outras doenças (sem PCDT) e Transplante de Medula ou Pâncreas (sem PCDT) ⁽¹⁴⁾.

É disponibilizada ainda a quimioterapia de segunda linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas ou primeira linha para os pacientes com indicação de transplante autólogo de células hematopoiéticas.

Este procedimento encontra-se registrado no SIGTAP com as seguintes codificações:

Código	03.04.03.019-8
Procedimento	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS - 2ª LINHA
Custo	R\$ 1.715,00
Descrição	Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, leucemia plasmocitária, plasmocitoma extra-medular, gamopatia monoclonal). Também se aplica a autorização inicial para entrada no sistema, ou seja, como 1ª linha, se há indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem. Cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos⁽¹⁵⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

- NICE.
- CADTH.
- Outras.

□ Não encontrado

A Agência Canadense de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CADTH) publicou no final de 2015 uma nota de referências para avaliar a eficácia e custo efetividade de plerixafor para pacientes que apresentaram falha na mobilização de células hematopoiéticas estaminais, além de evidências descritas em guidelines. Foram encontrados trinta e cinco estudos não randomizados, cinco avaliações econômicas, e dois guidelines em relação à utilização de plerixafor para o tratamento de pacientes que não respondem ou que não responderam a mobilização de células-tronco. Não foram encontradas avaliações de tecnologias em saúde relevantes em nível de revisões sistemáticas, meta-análises ou ensaios clínicos randomizados para embasar ou referendar sobre o assunto⁽¹⁶⁾. Um guideline encontrado nessa nota, utilizado na região de Ontário no Canadá, indica que a mobilização de células hematopoiéticas estaminais induzida por plerixafor em combinação com G-CSF são superiores à da mobilização de G-CSF sozinho em pacientes com linfoma, mas não necessariamente superior em pacientes com mieloma e recomendaram o uso do medicamento para a melhora da mobilização das células hematopoiéticas para transplante em pacientes com MM e LNH. Entretanto, observa-se que as considerações feitas pelo grupo foram baseadas em estudos clínicos não randomizados, com baixo nível de evidência científica ou estudo de fase III multicêntricos com conflitos de interesse com a indústria Genzyme/Sanofi⁽¹⁷⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O plerixafor é indicado em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para posterior transplante autólogo em pacientes com LNH e MM, com registro na ANVISA, EMA e FDA. Os resultados encontrados nas revisões sistemáticas sugerem que a associação de plerixafor a terapia com G-CSF melhora a mobilização das células hematopoiéticas estaminais para o transplante autólogo em pacientes com linfoma, mas que

apresenta menor resultado em pacientes com mieloma. Observa-se que essa melhora pode ser obtida também através do aumento da dose do G-CSF ou com a associação com a quimioterapia ao G-CSF. As revisões sistemáticas apresentam como limitações o fato de que poucos estudos avaliaram o uso de plerixafor. A maior parte dos estudos incluídos contou com financiamento do fabricante, apresentaram variação na qualidade metodológica e não obtiveram dados conclusivos em termos de segurança e sobrevida, desfechos importantes a serem avaliados.

REFERÊNCIAS

1. Hemorio. Protocolos de Enfermagem. Assistência de Enfermagem no Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas de Sangue Periférico. Hemorio, 2010. 1º Ed. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/Protocolo_tmo.pdf>. Acesso: 20 mai 2016.
2. Nietfeld JJ, Pasquini MC, Logan BR, Verter F, Horowitz MM. Lifetime probabilities of hematopoietic stem cell transplantation in the U.S. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Mar;14(3):316-22. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.12.493.
3. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, Szer J, Lipton J, Schwendener A, Gratwohl M, Frauendorfer K, Niederwieser D, Horowitz M, Kodaera Y; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA.* 2010 Apr 28;303(16):1617-24. doi: 10.1001/jama.2010.491.
4. Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, Matthey F, McCarthy H, McNicholl FP, Rassam SM, Wagner SD, Streetly M, D'Sa S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2014 May;165(3):316-33. doi: 10.1111/bjh.12760. Epub 2014 Feb 15. PubMed PMID: 24528152.
5. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):824-33. doi: 10.4065/mcp.2010.0304. Epub 2010 Aug 11. Review. PubMed PMID: 20702770; PubMed Central PMCID: PMC2931618.

6. London Cancer. Lymphoplasmacytic Lymphoma / Waldenström's Macroglobulinaemia Guidelines. London, v1, 12.03.2015. Approved by Pathway Board for Haematological Malignancies Disponível em: <http://www.londoncancer.org/media/111753/lymphoplasmacytic-lymphoma_waldenstrom-s-london-cancer-guidelines-2015.pdf>. Acesso em: 20 mai 2016.
7. Vos JM, Minnema MC, Wijermans PW, Croockewit S, Chamuleau ME, Pals ST, KleinSK, Delforge M, van Imhoff GW, Kersten MJ; HOVON Multiple Myeloma Working Party; HOVON Lymphoma Working Party. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth J Med.* 2013 Mar;71(2):54-62. PubMed PMID:23462052.
8. Perkins JB, Shapiro JF, Bookout RN, Yee GC, Anasetti C, Janssen WE, FernandezHF. Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes. *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):673-7. doi: 10.1002/ajh.23221.
9. Vishnu P, Roy V, Paulsen A, Zubair AC. Efficacy and cost-benefit analysis of risk-adaptive use of plerixafor for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfusion.* 2012 Jan;52(1):55-62. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03206.x.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Plerixafor. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AX16>. Acesso em: 20 mai 2016.
11. Genzyme. Mozobil®. Bula do profissional. Genzyme do Brasil Ltda. 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4418122015&pIdAnexo=2634826>. Acesso em: 20 mai 2016.
12. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct

20;10:CD010615. doi:10.1002/14651858.CD010615.pub2. Review. PubMed PMID: 26484982.

13. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Aug;18(8):1191-203. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.008. Epub 2012 Jan 16. Review. PubMed PMID: 22261379.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Brasília, 2015.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Plerixafor for Patients Failing Stem Cell Mobilization: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. 2015. Disponível em? <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2015/RA0818%20Plerixafor%20Final.pdf>>. Acesso em 20 mai 2016.
17. Kouroukis CT, Varela NP, Bredeson C, Kuruvilla J, Xenocostas A. Plerixafor for autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients in Ontario. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2015 September 10. Program in Evidence Based Care, Evidence-Based Series No.: SCT-7