



REGISTRO E RACCOLTA CSE

**Raccolta di CSE periferiche:
ottimizzazione della mobilitazione e
gestione dei donatori poor mobilizer**

Aurora Vassanelli

*UOC Medicina Trasfusionale - AOUI VR
Centro Nazionale Trapianti*

La sottoscritta, in qualità di Relatrice
dichiara che

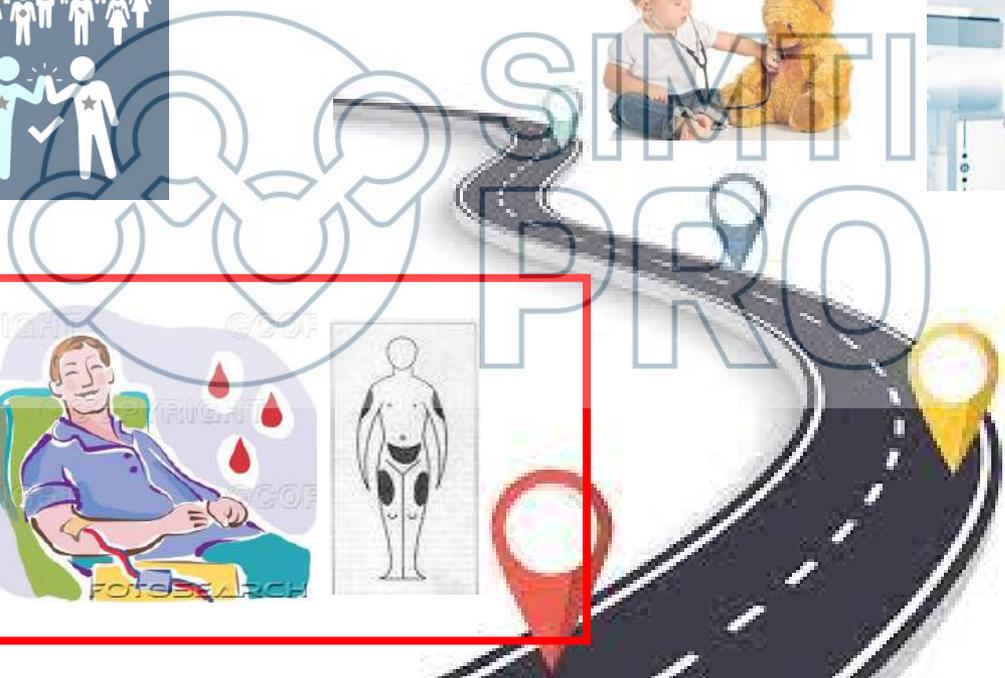
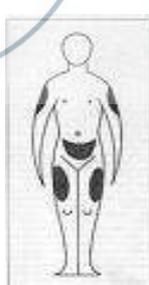
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.



Dr. Aurora Vassanelli

Una parte del processo del trapianto di CSE , all'interno di un Programma Trapianto

Selezione del donatore/paziente, **Raccolta prodotti cellulari**



Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

Agenda :

• **Idoneità del donatore alla donazione e consensi**

- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

DM 02-11-2015

Allegato XI

2.4 Il **giudizio di idoneità** deve essere **formalizzato** e deve esprimere la **valutazione dei rischi specificamente connessi con la procedura di prelievo mediante aferesi**, con la procedura di **mobilitazione mediante fattore di crescita** e con la procedura di prelievo di cellule staminali emopoietiche midollari e la procedura anestesiologicala ad essa connessa.

2.5 La **somministrazione di fattore di crescita**, specificamente registrato per l'uso, deve essere effettuata **previa acquisizione di consenso informato**



ACCORDO 30 novembre 2022.

Accordo, ai sensi dell'Allegato I, punto 3, del decreto legislativo n. 16 del 2010, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante «Criteri per la selezione del donatore di cellule staminali emopoietiche». (Repertorio atti n. 231/CSR del 30 novembre 2022).

| Patologie/condizioni che si associano ad esclusione permanente o temporanea del donatore di CSE, specifiche condizioni in cui il criterio di esclusione è applicabile o non applicabile e comportamento da adottare | | | | |
|---|--------------------|---|--|--------------------------------------|
| Patologia/condizioni - comportamento da adottare | Soggetto a rischio | Criteri applicati in fase di arruolamento | Criteri applicati in fase di test conferma | Criteri applicati in fase di work-up |

DONAZIONE



TUTELA DELLA SALUTE DEL DONATORE



TRAPIANTO



TUTELA E CONTINUITA' DI CURE DEL RICEVENTE

B6-C6 :

Standard JACIE Ed 8.1 - GENERAL

B6.3.2 – C6.3.2 The **risks of donation** shall be evaluated and documented, including:

.....

B6.3.2.2 – C6.3.2.1 Mobilization for collection of HPC, Apheresis.

Explanation:

Mobilization requires that evaluation occur for any medical condition that would expose the donor to the **risk for thrombotic events**. This **evaluation must be documented**, including the pre-collection and collection time frames specific to growth factor administration.

Evidence:

The donor medical records for pre-collection workup results will contain **evidence of compliance**.



8. Raccolta CSE

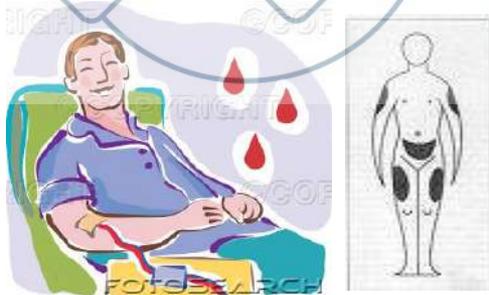
8. In particolare la somministrazione di fattore di crescita G-CSF ai fini della donazione di CSE periferiche **non è consentita per il donatore minore** a meno di **valutazioni specifiche da parte del CDVF** e previo eventuale parere da parte delle società scientifiche di settore e della second opinion.

Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

Una parte del processo del trapianto di CSE , all'interno di un Programma Trapianto

Selezione del donatore/paziente, **Raccolta prodotti cellulari**



Liceità della somministrazione del fattore di crescita ?

Dal 2005 come prima donazione nel donatore non correlato

- Rischio trombotico
- Rischio di seconde neoplasie
- Rischio di interferenze immunologiche

Necessario Follow up per 10 anni



**Raccomandazioni SIMTI - GITMO
per la gestione della donazione
di cellule staminali emopoietiche (CSE)
nel donatore familiare e non familiare
per trapianto allogenico**

Gruppo di Redazione

Giuseppe Aprili, Alberto Bosi,
Letizia Lombardini, Simonetta Pupella, Aurora Vassanelli

Edizione 2011



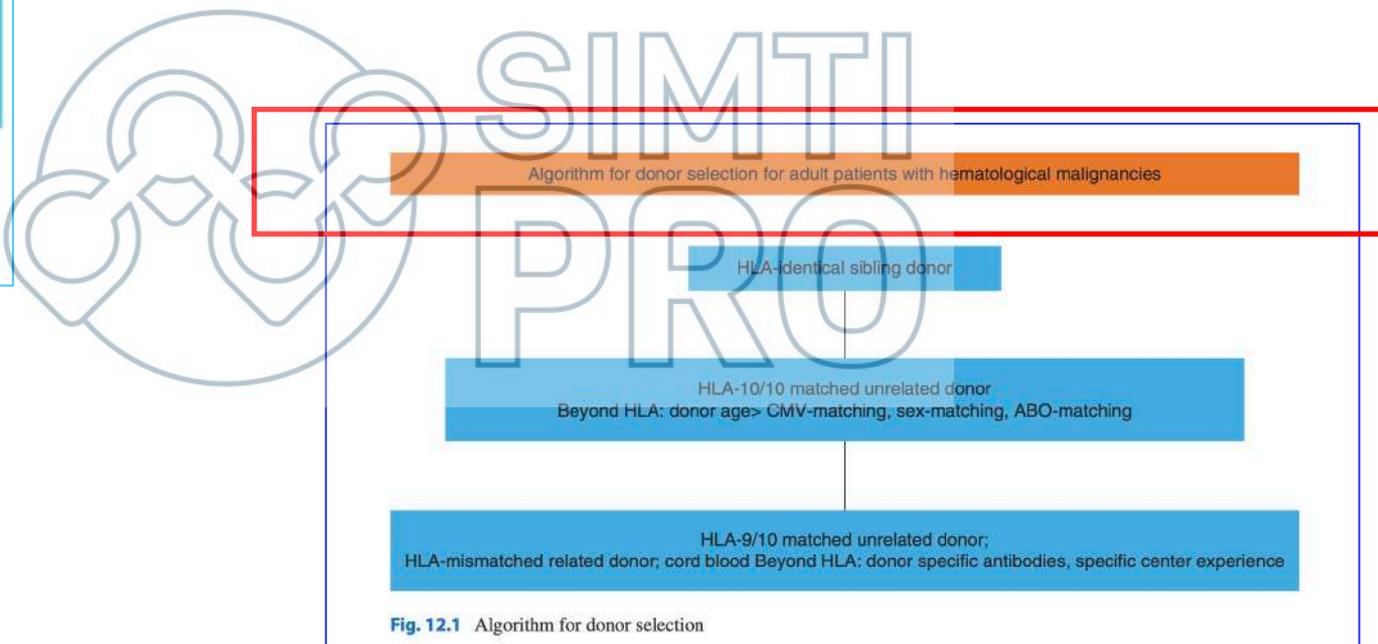
con il patrocinio di



La scelta del donatore secondo criteri immunologici
La scelta della sorgente delle CSE è di pertinenza
dell'Unità Clinica



La scelta del donatore secondo criteri immunologici
La scelta della sorgente delle CSE è di pertinenza dell'Unità Clinica



EBMT Handbook 2024 – Ch12

Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

IBMDR 2024

Mobilizzazione e raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

13.26.1 Responsabile della procedura di mobilitazione e raccolta è **il CP-P**.

13.26.2 La somministrazione del fattore di crescita deve essere effettuata sotto la Responsabilità di un **medico esperto (identificato dal CP-P anche al di fuori del Servizio Trasfusionale a fronte di accordi e procedure condivise scritte)**, che ha cura del controllo e della gestione dei possibili effetti collaterali e delle eventuali complicanze dovute a tale trattamento.

B6 – C6 :

Standard JACIE Ed 8.1 - GENERAL

B6.3.4 Appropriate mobilization should be used for the disease being treated and for the donor being collected.

C8.9 Administration of mobilization agents shall be under the supervision of a licensed health care professional experienced in their administration and management of complications in persons receiving these agents.

C8.9.1 Appropriate mobilization should be used for the disease being treated and for the donor being collected.



DM 02-11-2015

Allegato XI

2.5 Durante la fase di mobilitazione deve essere garantita al donatore la **disponibilità di un sanitario esperto da contattare in caso di reazioni indesiderate.**

2.5 Almeno la **prima somministrazione del fattore di crescita** deve essere eseguita **in presenza di un medico.**

IBMDR 2024

Mobilizzazione e raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

13.26.3 In caso di autosomministrazione del farmaco **almeno la prima dose dovrà avvenire presso idonea struttura sanitaria** ed il donatore dovrà essere informato sulla procedura da seguire.

5. Modalità di somministrazione del G-CSF

5.2 Il G-CSF viene somministrato, **per via sottocutanea**, alla **dose massima giornaliera di 10µg/Kg** di peso corporeo del donatore.

Non è consentita l'autosomministrazione della prima dose del G-CSF.

Mobilizzazione e raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

13.26.4 Il G-CSF viene somministrato, per via sottocutanea, alla **dose massima giornaliera di 10 µg/Kg** di peso corporeo del donatore. Ad oggi l'utilizzo in routine del G-CSF biosimilare è riconosciuto appropriato in mancanza di alternativa.

Si raccomanda, tuttavia, un **attento monitoraggio del donatore per identificare eventuali effetti collaterali riconducibili al biosimilare**.

13.26.5 In presenza di gravi reazioni al G-CSF, il trattamento deve essere sospeso e la richiesta di CSE può essere comunque soddisfatta con una raccolta da sangue midollare, se il donatore conferma il consenso ed è idoneo per tale tipologia di donazione.

| Visita clinica | Valutazione sintomatologia | Somministrazione G - CSF | Raccolta PBSC | Esami sangue | Altri esami |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| Screening | x | | | x | Ecotomografia della milza |
| 1° giorno | x | x | | x | |
| 2° giorno | x | x | | x | |
| 3° giorno | x | x | | | |
| 4° giorno | x | x | | | |
| 5° giorno I donazione | x | x | x | x | |
| 6° giorno * II donazione | x | x | x * | x | |
| 2 giorni dopo donazione | x | | | x | |
| 1 settimana dopo | x | | | x | |
| 1 mese dopo | x | | | x | Ecotomografia della milza |
| 3 mesi dopo | x | | | x | |
| 6 mesi dopo | x | | | x | |
| 1, 2, 3 ,4, 5 anni dopo donazione | x | | | x | |
| 7/8 anni dopo donazione | x | | | x | |
| 10 anni dopo donazione | x | | | x | |

Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

Received: 16 August 2023 | Revised: 3 October 2023 | Accepted: 24 October 2023
DOI: 10.1002/jca.23097

BRIEF REPORT



Validation of Nivestym compared to Neupogen: An NMDP analysis

Joseph Maakaron¹ | Katie Picotte² | Kevin Tram² | Ruth Bakken² | Jason Oakes² | Meghann Cody² | John Miller² | Steven M. Devine² | Heather E. Stefanski²

¹University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

²NMDP and Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Minneapolis, Minnesota, USA

BioDrugs (2019) 33:635–645
<https://doi.org/10.1007/s40259-019-00373-2>

REVIEW ARTICLE

Extrapolation in Practice: Lessons from 10 Years with Biosimilar Filgrastim

Pere Gascon¹ · Andriy Krendyukov² · Nicola Mathieson² · Maja Natek² · Matti Aapro³



Clinical Hematology International
Vol. 1(4), December 2019, pp. 229–233
DOI: <https://doi.org/10.2391/chi.d.191008.001>; eISSN: 2590-0048
<https://www.atlantis-prss.com/journals/chi/>



Research Article

Use of Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Mobilization in Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Dwight D. Eplin^{1*}, Anna D. Jackson¹, Austin M. Smith¹, Brent Salvig¹, Wichai Chinratanalab^{1,2}, Bipin N. Savani^{1,2}

¹VA Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, Tennessee

²Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee



Received: 2022.10.08
Accepted: 2023.01.30
Available online: 2023.02.21
Published: 2023.03.03

Comparison of Biosimilar Filgrastim with Innovator Filgrastim for Peripheral Blood Stem Cells Mobilization, Collection of CD34+ Stem Cells, and Engraftment in Patients Undergoing Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience

Authors' Contributions:
Study Design: A
Data Collection: B
Statistical Analysis: C
Data Interpretation: D
Manuscript Preparation: E
Literature Search: F
Funds Collection: G

| Code | Author |
|----------|----------------------|
| CD E | Maha M. Islami |
| ABCD E | Mansoor Ahmed Khan |
| A 2,3 | Mohammed A. Aseeri |
| E 2,3 | Majed A. Alshamrani |
| ACDE 2,3 | Abdelmajid Alnatsheh |
| AD E | Sameer Alamoudi |
| E 5 | Ahmed A. Alzahrani |

1 Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia
2 Department of Pharmaceutical Care Services, Ministry of National Guard Health Affairs, Jeddah, Saudi Arabia
3 King Abdulaziz International Medical Research Center, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Jeddah, Saudi Arabia
4 Department of Adult Hematology and Bone Marrow Transplant, Ministry of National Guard Health Affairs, Jeddah, Saudi Arabia
5 Department of General Surgery, King Fahd General Hospital, Jeddah, Saudi Arabia

Ann Hematol (2017) 96:1735–1739
DOI 10.1007/s00277-017-3000-4

ORIGINAL ARTICLE

Biosimilar G-CSF versus filgrastim and lenograstim in healthy unrelated volunteer hematopoietic stem cell donors

Roiya Farhan¹ · Elżbieta Urbanowska¹ · Hanna Zborowska² · Malgorzata Król¹ · Maria Król¹ · Tigran Torosian³ · Iwona Piotrowska³ · Krzysztof Bogusz² · Kamila Skwierawska² · Wiesław Wiktor-Jędrzejczak¹ · Emilian Snarski¹

Può essere utilizzato il fattore di crescita biosimilare ?

SI

Ampia dimostrazione di equivalenza e non aumentata tossicità
LG GITMO mobilitazione in fase conclusiva

Analisi dei costi : circa 10 volte di meno rispetto al brand

Attuale prodotto : esiste filgrastim generico, con una tariffazione molto ridimensionata

Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

IBMDR 2024

5. Modalità di somministrazione del G-CSF

5.3. La somministrazione va effettuata **in 5 giorni** (frazionandola, **di norma, in due dosi giornaliere**) partendo **dal giorno -4** rispetto a quello programmato per la raccolta in aferesi.

La nona dose viene inoculata il **giorno stesso della staminoaferesi**, almeno **un'ora prima** di iniziare la procedura. Nel caso in cui si renda necessaria una seconda seduta aferetica si dovrà procedere **con la seconda dose giornaliera (decima)**.

J Clin Apher. 2017 Dec;32(6):397-404. doi: 10.1002/jca.21528. Epub 2017 Jan 31.

Predictors for successful PBSC collection on the fourth day of G-CSF-induced mobilization in allogeneic stem cell donors

Anja van Oostrum ¹, Jaap Jan Zwaginga ^{1 2}, Sandra Croockewit ³, Jacqueline Overdeest ¹, Mirjam Fechter ⁴, Bart Ruitkamp ³, Anneke Brand ⁴, Tanja Netelenbos ¹

Transfus Apher Sci. 2020 Jun;59(3):102727. doi: 10.1016/j.transci.2020.102727. Epub 2020 Jan 9.

Efficiency of day 4 compared to day 6 stem cell mobilization in allogeneic stem cell donors

Hajer Al-Geithi ¹, Sahima Al-Mamari ², David Dennison ², Mohamed Al-Huneini ², Salam Al-Kindi ², Khalil Al-Farsi ², Murtadha Al-Khabori ³

Weighty choices: selecting optimal G-CSF doses for stem cell mobilization to optimize yield

Nosha Farhadfar,¹ Jack W. Hsu,¹ Brent R. Logan,^{2,3} Jennifer A. Sees,⁴ Pintip Chitphakdithai,⁴ Michele W. Sugrue,¹ Hisham Abdel-Azim,⁵ Paolo N. Anderlini,⁶ Christopher Bredeson,⁷ Saurabh Chhabra,⁸ Miguel Angel Diaz,⁹ Siddhartha Gangul,¹⁰ Rajman Dasari,¹¹ Rammurti T. Kamble,¹² Kimberly A. Kasow,¹³ Hillard M. Lazarus,¹⁴ Debra Kelly Lynch,¹ Hemant S. Murth Mona Papari,¹⁷ Donna Przepiorka,¹⁸ Bipin N. Savani,¹⁹ Raquel Schears,²⁰ Sachiko Seo,²¹ Melhem M. S Jean A. Yared,²⁴ Michael A. Pulsipher,²⁵ Nirali N. Shah,²⁶ Galen E. Switzer,²⁷ Dennis L. Confer,^{4,28} Bron John R. Wingard¹

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Shands HealthCare and University of Florida, Gainesville, FL; ²Cent Transplant Research (CIBMTR), Department of Medicine, and ³Division of Biostatistics, Institute for Health and Society, Medical Coll. ⁴CIBMTR, National Marrow Donor Program/Be The Match, Minneapolis, MN; ⁵Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA; ⁶D and Cellular Therapy, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁷Ottawa Hospital Blood and Marrow Transplant I Institute, Ottawa, ON, Canada; ⁸Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee Oncology, Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain; ⁹Division of Hematological Malignancy and Cellular Therapeutics, Kansas City, KS; ¹⁰Division of Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation, Department of Medicine, University of Wisconsin ¹²Division of Hematology and Oncology, Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, TX; ¹³Pediatric Hem North Carolina, Chapel Hill, NC; ¹⁴Seidman Cancer Center, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH; ¹⁵Division of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁶Centre for Clinical Research Sormland, Uppsala University, Uppsala, Blood Laboratory, Rosemont, IL; ¹⁸Center for Biologic Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, North Potomac, MD Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; ²⁰Department of Emergency Medicine, Mayo Medical Sc Hematology and Oncology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan; ²²Blood and Marrow Transplant Program, Norwalk Hospital, Hospital, Boston, MA; ²⁴Blood and Marrow Transplantation Program, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Gra Maryland, Baltimore, MD; ²⁵Division of Hematology, Oncology, and Blood and Marrow Transplantation, Children's Hospital Los Angeles, Angeles, CA; ²⁶Pediatric Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Beth University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; and ²⁸National Marrow Donor Program/Be The Match, Minneapolis, MN

Biol Blood Marrow Transplant. 2015 May;21(5):881-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.021.
Epub 2015 Jan 27.

Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in healthy donors: efficacy and safety analysis according to donor age

Massimo Martino ¹, Erminio Bonizzoni ², Tiziana Moscato ³, Anna Grazia Recchia ⁴, Roberta Fedele ³, Giuseppe Alberto Gallo ³, Giuseppe Console ³, Giuseppe Messina ³, Fortunato Morabito ⁵

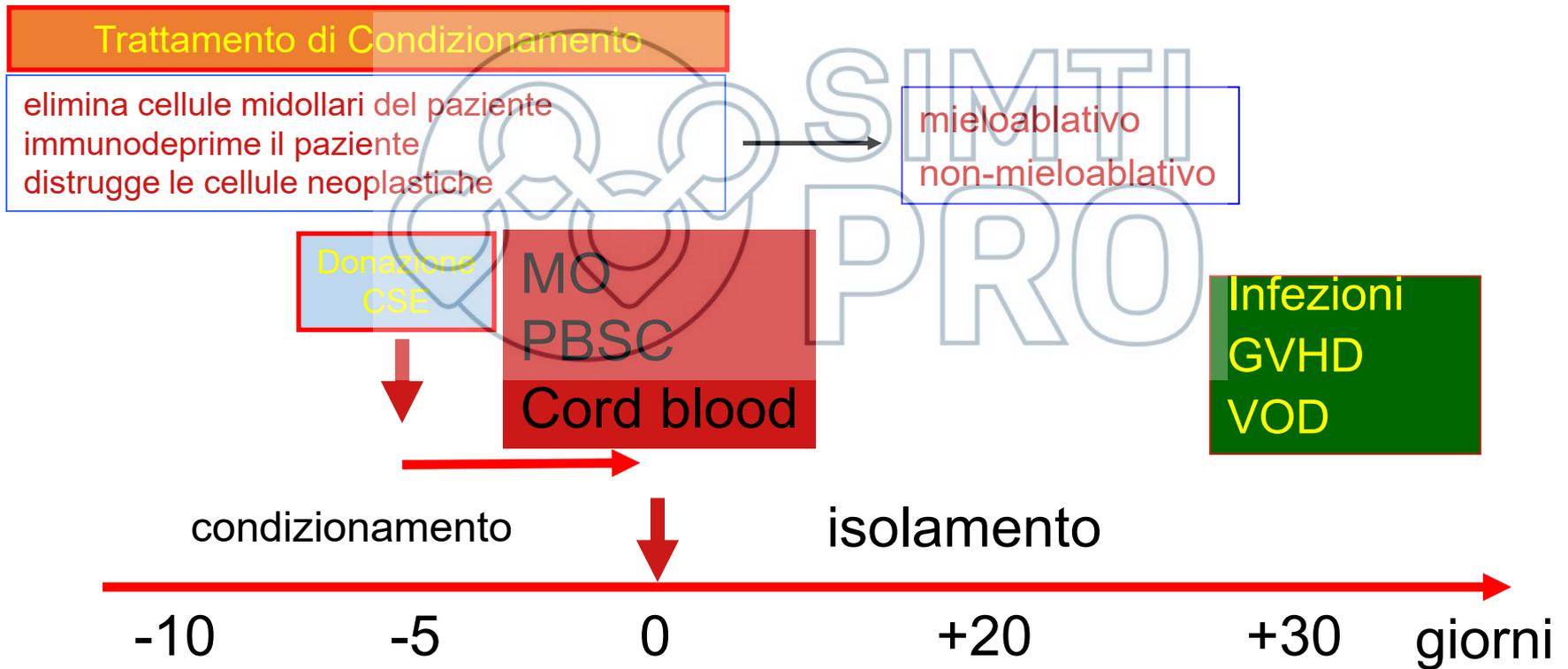
Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Jul;23(7):1215-1220. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.03.024.
Epub 2017 Mar 24.

Basal CD34⁺ Cell Count Predicts Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Healthy Donors after Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Longitudinal, Prospective, Observational, Single-Center, Cohort Study

Massimo Martino ¹, Mercedes Gori ², Annalisa Pitino ², Massimo Gentile ³, Antonia Dattola ⁴, Antonella Pentari ⁴, Ernesto Vigna ³, Tiziana Moscato ⁴, Anna Grazia Recchia ⁵, Cecilia Barilla ⁴, Giovanni Tripepi ⁶, Fortunato Morabito ⁷

Mobilizzazione schedulata a partire dal giorno -5 e prosegue per 5 giorni
La raccolta è prevista al giorno 0

Il giorno «0» è il giorno del trapianto ?



Esiste un «tempo» tra la l'ultima somministrazione del regime di condizionamento e l'infusione.

Se si somministra troppo precocemente, l'azione antiblastica potrebbe riflettersi sulle cellule infuse

Raccolta «anticipata» comporta

- Problemi organizzativi all'Unità di Raccolta
- Problemi organizzativi al TE per il rilascio
- Problemi organizzativi per i **corrieri incaricati dei trasporti**
- Problemi organizzativi per l'**Unità Clinica che deve gestire una unità presso il proprio PT, non potendolo infondere per un certo tempo, rischiando di infondere Cellule raccolte da 36-48 ore invece che 24-36 ore**

Raccolte in 4D :

accettabile se definita da policy del centro, con processi validati e assunta come standard

NON ACCETTABILE se gestita come «deviazione»

Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

| | | | | |
|---|---|-----------------------------|--------------------|-------------------|
|  | PROCEDURA OPERATIVA “gestione del donatore di CSE allogeneiche periferiche non mobilizzante” | Documento: PO - D001 | | |
| | | Revisione n. 1 | Data 19.06.2018 | Pagina 1 di 13 |

1. SCOPO

La presente procedura descrive le modalità operative da adottare in caso di fallita mobilitazione di CSE da sangue periferico nel donatore familiare e non familiare avviato a raccolta leucaferetica nel contesto di un trapianto allogenico.

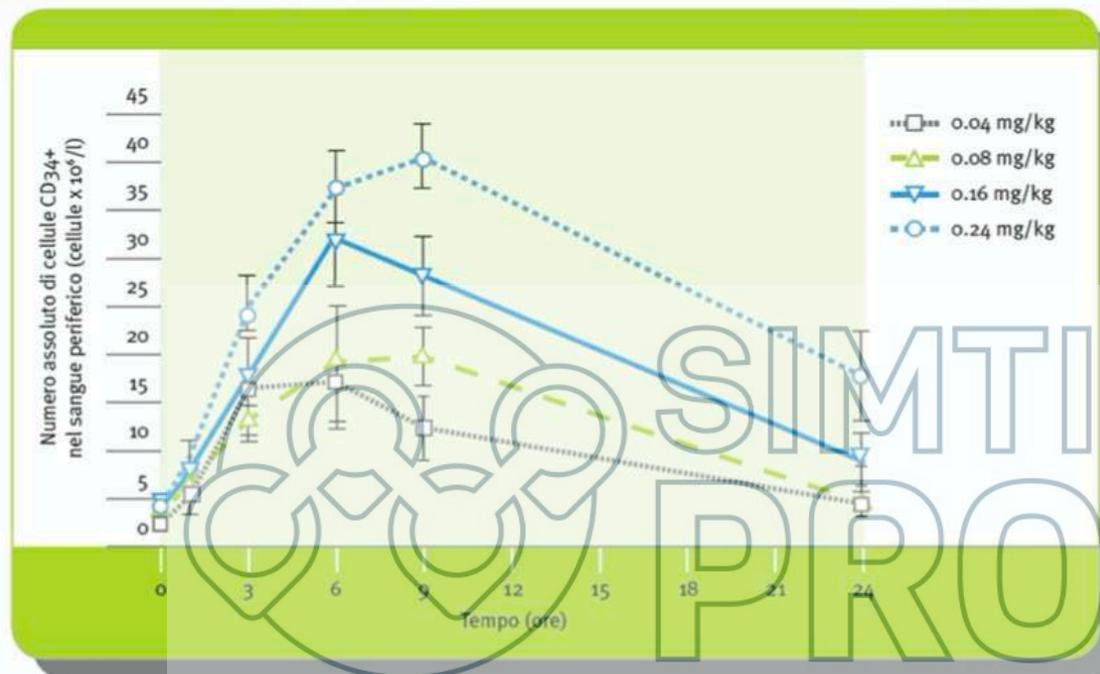
TARGET E STRATEGIE DI SALVATAGGIO:

E' largamente condiviso dalle comunità scientifiche di riferimento (GITMO, SIDEM, SIMTI) che la soglia minima di CD34+ circolanti nel sangue periferico per avviare efficacemente alla raccolta leucaferetica un donatore sia uguale o superiore a 20 μ L, e che il target di CSE da raccogliere per una procedura allogenica sia $\geq 3-5 \times 10^6$ /kg del ricevente, nella maggior parte dei casi ottenibile mediante una o due procedure aferetiche.

4. **PLERIXAFOR**

Plerixafor (Mozobil®) è un antagonista reversibile selettivo del recettore cellulare CXCR4 con il suo legante (lo stromal derived factor SDF-1) che si è dimostrato incrementare il numero di CD34+ circolanti in combinazione con G-CSF (10 μ g/kg/day).

La tabella mostra la cinetica di mobilitazione indotta da Plerixafor nei volontari sani:

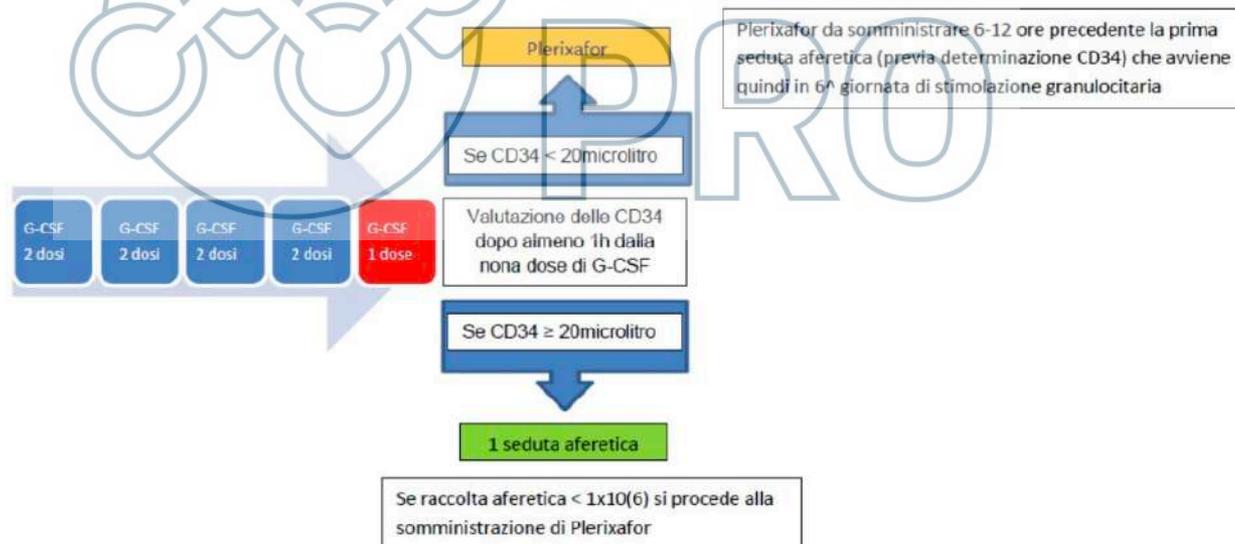


5.1 DEFINIZIONE DI FALLITA MOBILIZZAZIONE DI CSE

Con riferimento all'attuale protocollo di stimolazione adottato dal circuito IBMDR (Profilo e trattamento del donatore di PBSC - Allegato R) si definisce come fallita mobilitazione di CSE nel donatore non familiare di CSE:

- La presenza di un numero di CD34 circolanti su sangue periferico in 5^a giornata di stimolazione granulocitaria inferiori a 20 μ L
- La raccolta aferetica valutata dopo la prima seduta aferetica < 1.0 x10⁶/kg peso del ricevente

Si ritiene altresì utile inserire una valutazione in D4 relativamente alla conta di CD34+ in base al quale effettuare un warning sulla presenza di possibile donatore non mobilizzante.



Dosaggio e modalità di somministrazione di Plerixafor (Mozobil)

La dose raccomandata di Plerixafor è di **0.24 mg/kg di peso corporeo reale /die** tramite somministrazione sottocute. La dose non deve eccedere 40 mg/die.

Plerixafor deve essere **somministrato da personale sanitario sotto controllo medico da 6 a 11** ore prima dell'inizio dell'afèresi dopo 5 giorni di pre-trattamento G-CSF.

Iperleucocitosi

La somministrazione di Plerixafor insieme a G-CSF aumenta i leucociti in circolazione, così come le popolazioni di cellule staminali ematopoietiche. I conteggi dei globuli bianchi devono essere monitorati durante la terapia con Plerixafor. In pazienti con conteggi dei WBC nel sangue periferico superiori a 60.000 cellule/mmc si riduce la dose di G-CSF del 50%.

Trombocitopenia

La trombocitopenia è una complicazione conosciuta dell'afèresi ed è stata osservata in pazienti a cui è stato somministrato Plerixafor. I conteggi delle plastrine devono essere monitorati in tutti i pazienti a cui viene somministrato Plerixafor e che vengono sottoposti ad afèresi.

POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI ASSOCIATI ALL'IMPIEGO DI PLERIXAFOR

Tabella I. Reazioni avverse occorse più frequentemente con Mozobil rispetto al placebo e considerate come correlate a Mozobil durante la mobilitazione e l'afèresi negli studi di fase III

| | |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non comune | Reazione allergica* Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico (vedi paragrafo 4.4)** |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Insomnia |
| Non comune | Sogni anomali, incubi |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | Capogiri, emicrania |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Diarrea, nausea |
| Comune | Vomito, dolore addominale, disturbi gastrici, dispepsia, gonfiore addominale, stipsi, flatulenza, ipoestesia orale, secchezza della bocca |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Comune | Iperidrosi, eritema |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Artralgia, dolore muscoloscheletrico |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Reazioni al sito di iniezione e infusione |
| Comune | Affaticamento, malessere |

* La frequenza delle reazioni allergiche presentata è basata sulle reazioni avverse che si sono verificate negli studi di oncologia (679 pazienti). Gli eventi hanno incluso uno o più dei seguenti disturbi: orticaria (n = 2), gonfiore periorbitale (n = 2), dispnea (n = 1) o ipossia (n = 1). Tali eventi sono stati in genere lievi o moderati e si sono verificati entro circa 30 min dalla somministrazione di Mozobil.

** da esperienza post-marketing

Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction

Steven M. Devine,¹ Ravi Vij,² Michael Rettig,² Laura Todt,² Kiley McGlauchlen,² Nicholas Fisher,² Hollie Devine,² Daniel C. Link,² Gary Calandra,³ Gary Bridger,³ Peter Westervelt,² and John F. DiPersio²

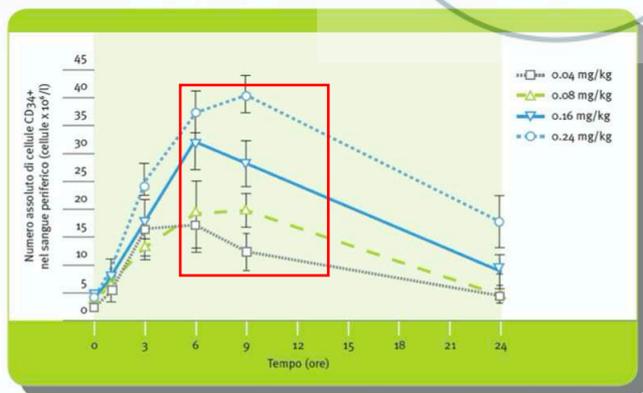
¹The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus; ²Washington University School of Medicine, St Louis, MO; and ³Genzyme Corporation, Cambridge, MA

Allografts from HLA-matched sibling donors were mobilized and collected without granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) using AMD3100, a direct antagonist of CXCR4/stromal-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12). Donors (N = 25) were treated with AMD3100 at a dose of 240 µg/kg by subcutaneous injection, and leukapheresis was then initiated just 4 hours later. Two-thirds of the donors collected an allograft with a CD34⁺ cell dose sufficient for transplantation after just one dose of AMD3100.

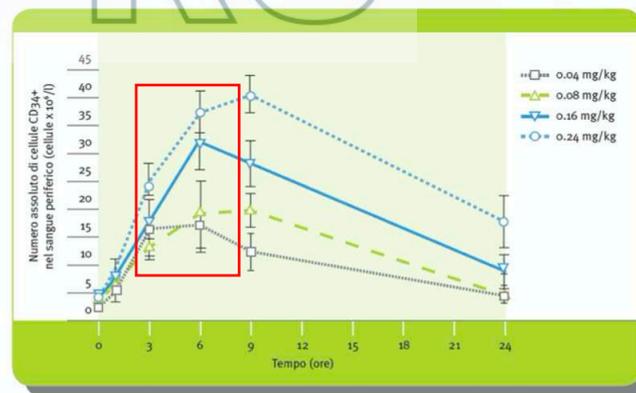
No donor experienced more than grade 1 toxicity. After a myeloablative regimen, 20 patients with hematologic malignancies received allografts collected after AMD3100 alone. All patients engrafted neutrophils (median day 10) and platelets (median day 12) promptly. Acute graft-versus-host disease (GVHD) grades 2 through 4 occurred in 35% of patients. One patient died due to complications related to acute GVHD. No unexpected adverse events were observed in any of the recipients. All 14 patients

surviving in remission have robust trilineage hematopoiesis and are transfusion-free with a median follow-up of 277 days (range, 139-964 days). Direct antagonism of CXCR4 by AMD3100 may provide a more rapid and possibly less toxic and cumbersome alternative to traditional G-CSF-based mobilization in normal donors. This trial was registered as no. NCT00241358 at www.ClinicalTrials.gov. (Blood. 2008;112:990-998)

La tabella mostra la cinetica di mobilitazione indotta da Plerixafor nei volontari sani:



La tabella mostra la cinetica di mobilitazione indotta da Plerixafor nei volontari sani:





SUCCESSFUL COLLECTION OF PERIPHERAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS 4 HOURS AFTER PLERIXAFOR ADMINISTRATION IN POOR MOBILIZER HEALTHY DONORS

A. VASSANELLI¹, M. CANTINI¹, D. PAVONE¹, A. GANDINI¹, A. GIUFFRIDA¹, S. GENESINI¹, M. DE GUIDI¹, G. GANDINI¹
 Collection Center - Medicine Department of Verona, Transplant Program CIC 623, Verona, Italy

INTRODUCTION

According to the literature and the National Protocol, approved by the Competent National Authority, CNT and CNS, Scientific Societies GITMO, SIMTI, SIDEM and IBMDR, the failed of mobilization of the CSE was defined as the presence of one of two criteria: a number of CD34+ circulating peripheral blood less than 20/ μ L on day 5 of stimulation (5D), or CD34+ collection <1.0x10⁶/kg of recipient weight on first apheresis

At the Collection Center in Verona, Italy, between 2017 and November 2022, 14 HPC donors were considered poor mobilizers (4% of healthy donors, both family and non-family)

| | | | | |
|--|--|---|----------------------------------|--|
| | PROCEDURA OPERATIVA "gestione dei donatori di CSE allogeneici periferici non mobilizzanti" | Documento: PO AG 462 Revisione: 1 Data: 18.09.2019 Pagina: 1 di 13 | Emesso da: GITMO 8/10/2022 | Validato da: Leoni - Sestini - Danti Approvato da: C.16C - C.04C - SIDEM - SIMTI - CNT - CNS 8/10/2022 |
|--|--|---|----------------------------------|--|

METHODS

Of these healthy donors, 9 were female, with a mean weight of 59 kg, and 5 were male, with a mean weight of 82 kg; mobilization was performed with G-CSF at the standard dose of 10 mcg/kg. At day 5' (5D) in these donors the CD34 circulating were on average 30/mmc (range 16-53); In all 14 cases, Plerixafor was administered at a dose of 0.24 mg/kg sc with the informed consent of the donor, in accordance with the operating procedure approved by IBMDR and by the scientific societies (GITMO, SIMTI, SIDEM) and by the Competent Authority (CNT-CNS).

The collection was started 4 hours after the administration of Plerixafor.

RESULTS

In 8/14 donors the collection on day 5D was made (despite the low CD34 value), according to standard procedure, collecting an average of 79 x 10⁶ CD34 (range 41-116 x 10⁶ CD34) ; the mobilization with G-CSF was continued at the same dose also for the following day and the day after (6D) these 8 donors received Plerixafor at a dose of 0.2 mg/kg sc, mobilizing circulating CD34 89/mmc and obtaining an average of 488 x 10⁶ CD34 on collection bag

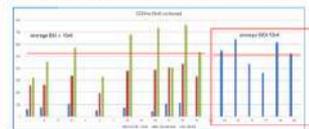
In the next 7 donors due to poor mobilization, Plerixafor was administered as early as day 5D.

In these 7 donors excellent mobilization was achieved : circulating CD34 detected 4 hours after receiving 0,24 mcg/Kg Plerixafor: average 105/mmc, collecting an average of 520 x 10⁶ CD34 (range 363-641 x 10⁶) with a single apheresis, without administering additional doses of G-CSF to the donor, without changing the donor's schedule, and without affecting the travel plans or transplant schedule. Plerixafor was well tolerated by the donor in all cases and no side effects or adverse reactions occurred.



Poor mobilizer donors

9F 59 Kg
5M 82 Kg



CD34 (cells/mm³)

average 105/mmc

average 89/mmc

average 488 x 10⁶

mobilization on day 5D, with excellent CD34+ collection on the same day 4 hours after Plerixafor administration

CONCLUSIONS

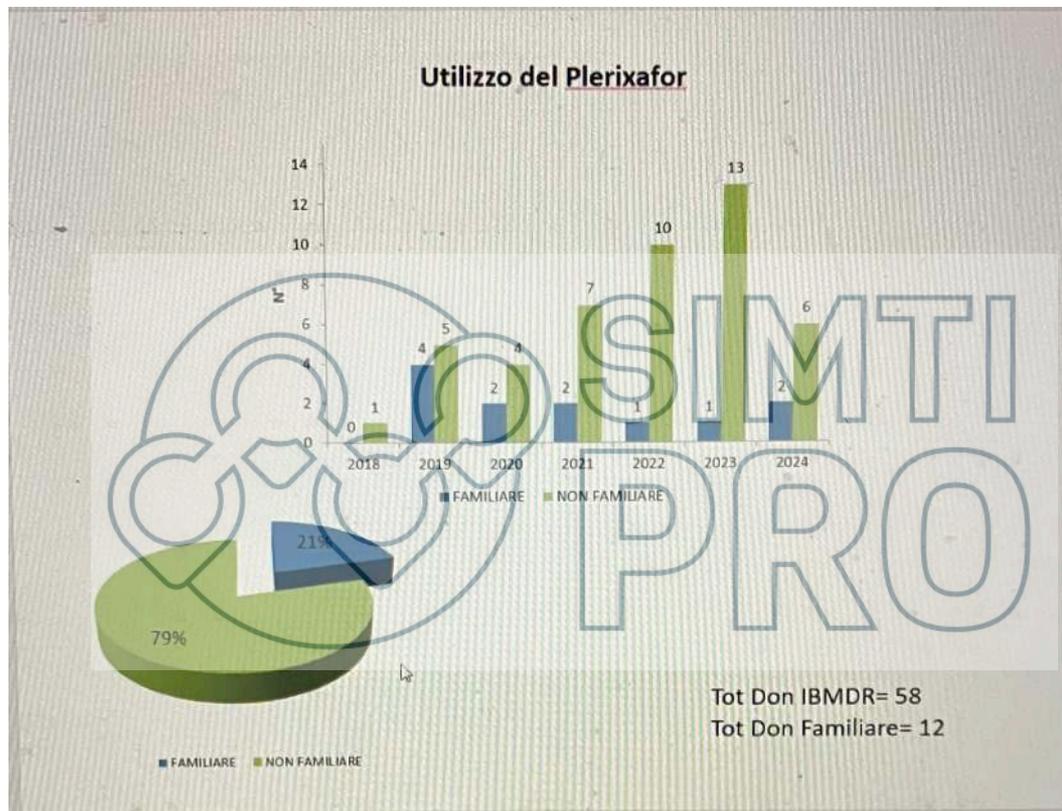
In our experience, in poor mobilizer donors after standard-dose mobilization with G-CSF (10 mcg/kg), the administration of Plerixafor, at a dose of 0.24 mg/kg sc is feasible without significant side effects and successful, starting the donation on the 5D, the day scheduled for the first HPC collection, 4 hours after administration, without need of further administration of G-CSF and without interfering with the organizational aspects of donation, transport and transplantation

ACKNOWLEDGE

We thank all the nursing staff of the Collection Center of Verona for their collaboration and professionalism

www.ebmt.org

SIMTI
PRO



Agenda :

- Idoneità del donatore alla donazione e consensi
- Scelta della sorgente di CSE donate
- Fattore di crescita : si può somministrare al donatore ?
- Pianificazione della donazione e della mobilitazione
- Regime di mobilitazione : chi lo prescrive, chi lo somministra
- Tipo di fattore di crescita : brand o biosimilare ?
- Dosaggio e piano terapeutico : 4D, 5D ? Singola dose, doppia dose ?
- Soglia decisionale per iniziare la raccolta e dose di CD34 richiesta
- Donatore non mobilizzante
- Follow up del donatore

IBMDR 2024

9. Follow-up del donatore

9.1. Il donatore deve essere sottoposto a una serie di **visite cliniche accurate**, che si protraggono nel tempo, secondo lo schema sintetizzato nella tabella in calce.

9.2. Le prime visite dovranno accertare **soprattutto la sintomatologia connessa con la tossicità del G-CSF**.

9.3. Nel corso dei vari controlli dovranno essere eseguite le indagini di laboratorio e strumentali dettate dal riscontro clinico.

9.4. È indispensabile l'esecuzione di una **valutazione medica e di un esame emocromocitometrico completo ed è raccomandabile la determinazione di PT, aPTT e del livello di Ca⁺⁺ per il primo mese dopo la donazione**.

RACCOMANDAZIONI SIMTI - GITMO 2011

9.5. Queste indagini di laboratorio dovranno essere effettuate dopo 2 giorni dalla fine delle procedure aferetiche (il che equivale a 1 settimana dall'inizio della somministrazione di G-CSF), e dopo una settimana dalla fine delle procedure di raccolta e dopo 1 mese.

Successivamente, oltre alla valutazione medica è raccomandato almeno il controllo dell'esame emocromocitometrico a **3 mesi, 6 mesi (in entrambe le occasioni si raccomanda in valutazione dell'assetto linfocitario CD3-CD4-CD8), 1 anno e poi annualmente per i 5 anni successivi alla donazione. La valutazione medica ed il controllo dell'esame emocromocitometrico saranno ripetuti a 7/8 anni dalla donazione e a 10 anni dalla donazione.**

9.6. Nel corso del follow-up è indispensabile ripetere, almeno una volta, l'ecotomografia splenica.

9.7. Nella tabella riportata di seguito, viene schematizzato l'intero iter riguardante il follow-up del donatore, così protratto per poter ottenere informazioni valide sull'uso e sulla tossicità del G-CSF.

| Visita clinica | Valutazione sintomatologia | Somministrazione G - CSF | Raccolta PBSC | Esami sangue | Altri esami |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| Screening | x | | | x | Ecotomografia della milza |
| 1° giorno | x | x | | x | |
| 2° giorno | x | x | | x | |
| 3° giorno | x | x | | | |
| 4° giorno | x | x | | | |
| 5° giorno I donazione | x | x | x | x | |
| 6° giorno * II donazione | x | x | x * | x | |
| 2 giorni dopo donazione | x | | | x | |
| 1 settimana dopo | x | | | x | |
| 1 mese dopo | x | | | x | Ecotomografia della milza |
| 3 mesi dopo | x | | | x | |
| 6 mesi dopo | x | | | x | |
| 1, 2, 3 ,4, 5 anni dopo donazione | x | | | x | |
| 7/8 anni dopo donazione | x | | | x | |
| 10 anni dopo donazione | x | | | x | |



Grazie per l'attenzione