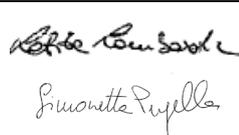


	Nominativo	Data	Firma
Redatto da	D. Laszlo F. Bonifazi B. Bruno A. Olivieri	30/04/2018	
Emesso da			
Approvato da	GITMO (F. Bonifazi) IBMDR (N. Sacchi) SIMTI (A. Vassanelli) SIDEM (P. Accorsi)	22/05/2018	
1 Revisionato da	CNT (L. Lombardini) CNS (S. Pupella)	28/05/2018	
Approvato da			
2 Revisionato da			
Approvato da			
3 Revisionato da			
Approvato da			
4 Revisionato da			
Approvato da			
Da anno di emissione	Nominativo	Anno	Firma
Validità		2018-2019	
Validità			
Validità			
Validità			

INDICE:

0. TERMINI ED ABBREVIAZIONI.....	3
1. SCOPO.....	3
2. CAMPO D'APPLICAZIONE.....	3
3. INTRODUZIONE.....	3
4. PLERIXAFOR.....	5
5. MODALITA' OPERATIVE	
5.1 DEFINIZIONE DI FALLITA MOBILIZZAZIONE E DI FALLITA RACCOLTA DI CSE.	7
5.2 USO DI PLERIXAFOR COME STRATEGIA DI SALVATAGGIO.....	7
5.3 REGISTRAZIONE MOBILIZZAZIONI DI SALVATAGGIO.....	10
5.4 INSERIMENTO DI PLERIXAFOR NELL'ELENCO ISTITUTO AI SENSI DELLA LEGGE N.648/96.....	11
5.5 ALLEGATI.....	11
6. REFERENZE.....	12
7. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	12
8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO.....	13

0. TERMINI ED ABBREVIAZIONI

CSE: Cellule Staminali Ematopoietiche

GITMO: Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule staminali emopoietiche e Terapia cellulare

IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry

SIDEM: Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

MUD: Matched Unrelated Donor

G-CSF: fattore di crescita granulocitario

CD34: cellule progenitrici mononucleate positive per anticorpo monoclonale CD34 (pluripotenti)

1. SCOPO

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

2. CAMPO D'APPLICAZIONE

La presente procedura si applica ai Centri Prelievo di CSE periferiche iscritti al circuito IBMDR come CP-p e ai centri prelievo autorizzati per attività allogenica correlati ad un Programma Trapianto.

3. INTRODUZIONE

L'utilizzo di CSE da sangue periferico ottenute mediante leucaferesi rappresenta la strategia attualmente prevalente per l'impiego clinico nel contesto del trapianto allogenico, sia da donatore familiare sia da donatore non familiare.

Nella pratica clinica, la mobilizzazione con la sola somministrazione di fattore di crescita granulocitario (G-CSF) alla dose di 10µg/kg/day per 5 giorni consecutivi, consente di ottenere un'adeguata mobilizzazione e raccolta di CSE in oltre il 98% dei donatori sani.

La fallita mobilizzazione e raccolta di un numero non adeguato di CSE nel donatore avviato a leucaferesi rappresenta, per quanto rara, una severa criticità per il ricevente sottoposto a trapianto allogenico (attecchimento incompleto o ritardato) ed è quindi necessario poter disporre di una modalità operativa condivisa per fronteggiare una simile evenienza.

Il donatore sano “cattivo mobilizzatore” esiste, rappresentando circa il 2% delle casistiche, e potrebbe essere correlabile anche ad un fattore genetico che condiziona una mancata risposta al G-CSF.

GITMO ha definito cosa debba intendersi per “proven o predicted poor mobilizer” relativamente ai pazienti affetti da linfoma o da mieloma e quali siano i criteri predittivi per una mancata adeguata mobilizzazione e raccolta di CSE ad uso autologo.

Nel contesto allogenico, non esistono invece ad oggi algoritmi condivisi per la previsione di una cattiva mobilizzazione anche se ampie casistiche pongono in risalto alcune variabili quali:

- Età avanzata (> 60 anni), sesso (F) e peso (basso BMI) del donatore
- Conta leucocitaria o piastrinica basse al baseline (prima dell'avvio della mobilizzazione granulocitaria)
- Tipo di G-CSF utilizzato (filgrastim vs lenograstim)
- Valore basale di CD34+ (pre-stimolazione granulocitaria)

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 leucoferetica un donatore sia uguale o superiore a 20/µL, 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.

Nel caso di “poor mobilizer”/fallita raccolta o si decide di reinfondere la quota di CSE allogeniche comunque raccolta oppure le strategie “di salvataggio” ad oggi utilizzate risultano essere:

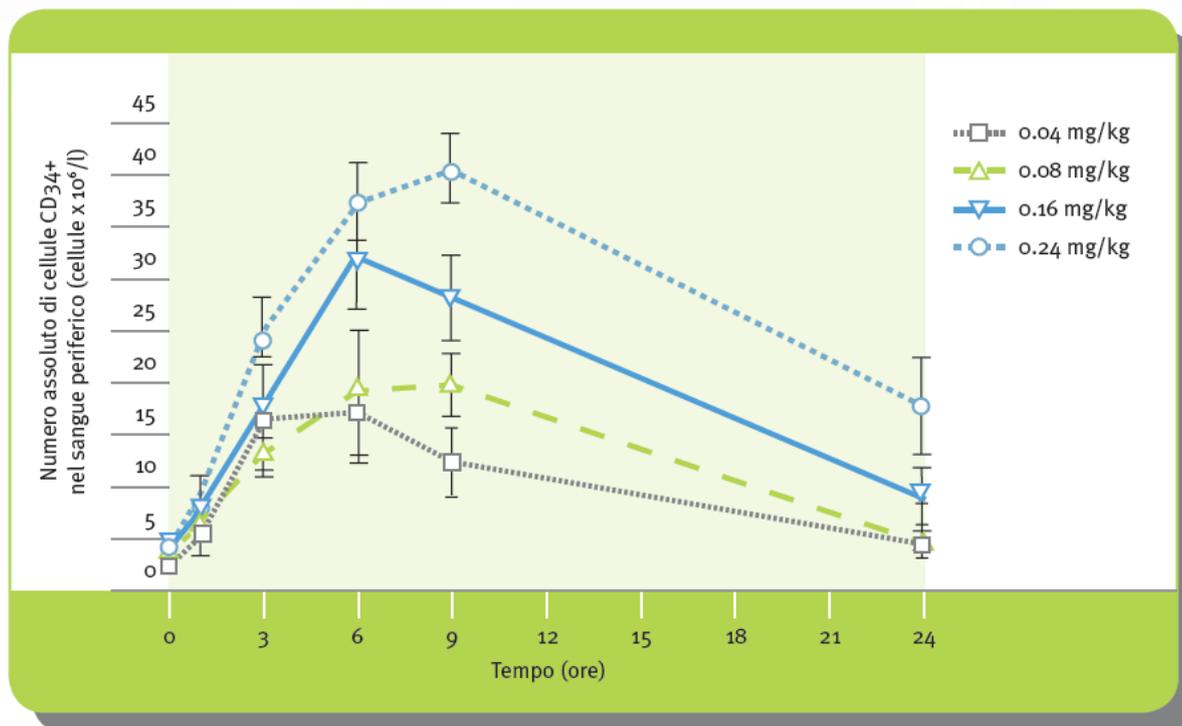
1. Effettuare una terza raccolta aferetica (se le condizioni cliniche ed i parametri ematochimici del donatore lo consentono)
2. Valutare e procedere ad un espianto midollare (previa valutazione anestesiológica)

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 (10µg/kg/day).

In volontari sani è stata studiata la variazione delle conte di CD34+ nel sangue periferico con la monoterapia a base di Plerixafor a dosi comprese tra 0.04 mg/kg e 0.32 mg/kg. È stato osservato un effetto dose-dipendente della mobilizzazione delle cellule CD34+ a dosi comprese tra 0.04 mg/kg e 0.24 mg/kg. Le risposte farmacodinamiche di picco da Plerixafor in monoterapia alla dose di 0.24 mg/kg si sono manifestate da 6 a 9 ore dopo la somministrazione.

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



Dopo 4 giorni di G-CSF (10 µg/kg/die SC), l'associazione Plerixafor (0.16 mg/kg) + G-CSF ha

prodotto conte di picco di CD34+ nel SP superiori (aumento di 3.8 volte vs basale) sia rispetto al trattamento con la monoterapia a base di Plerixafor (aumento di 3.2 volte vs basale) che rispetto alla monoterapia con il G-CSF (aumento di 1.2 volte vs basale) nei volontari sani.

Il profilo di sicurezza, le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di Plerixafor sono stati valutati in una serie di studi di Fase 1. In particolare, sono state condotte una valutazione della monoterapia con Plerixafor in 32 volontari sani, un trial con Plerixafor + G-CSF in 31 volontari sani e uno in monoterapia con Plerixafor in 13 pazienti affetti da MM e LNH.

L'uso di Plerixafor è oggi approvato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta ed il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare.

Studi clinici sono stati condotti anche su donatori sani.

Devine ha presentato l'esperienza relativa alla mobilizzazione con il solo impiego di Plerixafor in 25 donatori sani iniziando la raccolta aferetica 4h successivamente alla somministrazione sottocute della dose standard (0.24mg/kg). Nessun donatore ha sperimentato un grado di tossicità >1. Tutti i pazienti hanno manifestato un rapido e sostenuto attecchimento competo dopo trapianto mieloablativo, con un rate di aGVHD del 35%. L'uso di Plerixafor nei donatori sani dopo una stimolazione granulocitaria di 4 – 5 giorni è risultato incrementare di 3 – 3.5 volte il numero di CD34+ circolanti rispetto al G-CSF da solo.

Esperienze aneddotiche di “salvataggio” con uso di Plerixafor in donatori che avevano fallito la mobilizzazione dopo mobilizzazione con G-CSF sono riportate in letteratura dimostrandone l'efficacia e la sicurezza.

Il gruppo del San Raffaele riporta l'esperienza con l'impiego di Plerixafor in 10 donatori familiari legato a insufficiente mobilizzazione con G-CSF o a controindicazione al suo uso. L'uso di Plerixafor è risultato incrementare di 2.8 volte il numero delle CD34+ mobilizzate e di 3 volte la raccolta aferetica. Solo modesti effetti collaterali (dolore osseo, malessere) sono stati riportati e non univocamente attribuibili al Plerixafor. L'attecchimento ed l'incidenza di GVHD è stata simile rispetto a quanto osservata nei trapianti con donatori stimolati con il solo G-CSF.

	PROCEDURA OPERATIVA “gestione del donatore di CSE allogeniche periferiche non mobilizzante”	Documento: PO - D001		
		Revisione n. 1	Data 19.06.2018	Pagina 7 di 13

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1 DEFINIZIONE DI FALLITA MOBILIZZAZIONE DI CSE

Con riferimento all'attuale protocollo di stimolazione adottato dagli standard IBMDR (Profilo e trattamento del donatore di PBSC - Allegato R) si definisce come fallita mobilizzazione 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/μL
- 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.

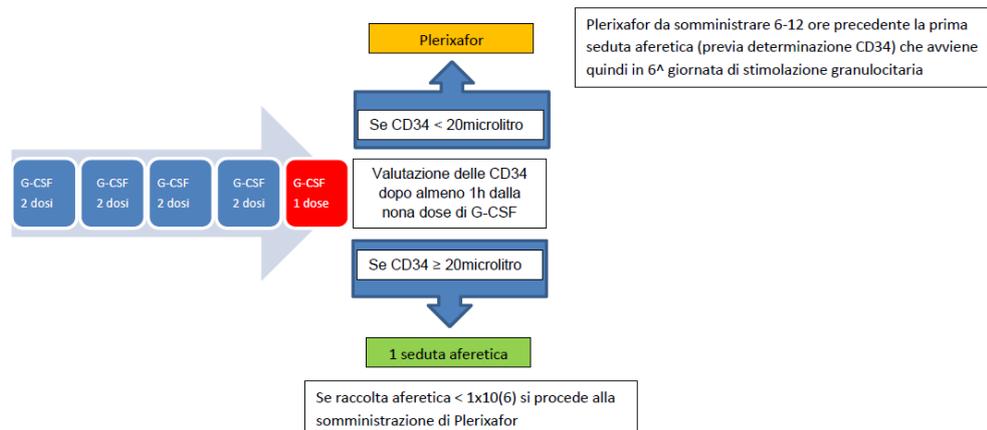
Nel caso di **donatore familiare** inserito in protocolli/programmi trapianto che richiedano una dose più elevata di CD34+ ($\geq 5 \times 10^6$ /kg) la fallita mobilizzazione può essere inoltre:

- determinata dalla presenza di un numero di CD34 circolanti su sangue periferico in 4^a giornata di stimolazione granulocitaria inferiori a 20/μL sulla base di una policy convalidata del centro che effettua la raccolta .

5.2 UTILIZZO DI PLERIXAFOR COME STRATEGIA DI SALVATAGGIO

La tabella illustra il flusso operativo in caso di fallita mobilizzazione nel donatore non familiare. In particolare, se al 5^a giorno di stimolazione con il solo G-CSF (alla dose di 10μg/kg/die) la conta di CD34+/ μ l è <20, viene somministrato al donatore Plerixafor. Lo stesso comportamento andrà seguito nel caso in cui si assista ad una caduta delle CD34+ circolanti <20/ μ l, dopo la prima o seconda leucaferesi.

Emesso da GITMO il 19/06/2018	Redatto da Laszlo – Bonifazi - Bruno – Olivieri	Approvato da GITMO - IBMDR – SIDEM – II 18/06/2018 SIMTI – CNT - CNS
Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare		



In caso di utilizzo di plerixafor, la somministrazione della 10^a dose di G-CSF andrà valutata in base al valore di WBC (omettere se WBC > 50.000).

MODALITA' D'USO DEL PLERIXAFOR

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'aferesi dopo 5 giorni di pre-trattamento G-CSF.

	PROCEDURA OPERATIVA “gestione del donatore di CSE allogeneiche periferiche non mobilizzante”	Documento: PO - D001		
		Revisione n. 1	Data 19.06.2018	Pagina 9 di 13

POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI ASSOCIATI ALL'IMPIEGO DI PLERIXAFOR

Tabella 1. Reazioni avverse occorse più frequentemente con Mozobil rispetto al placebo e considerate come correlate a Mozobil durante la mobilizzazione e l'aferesi 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	Insonnia
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

Effetti ematologici

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%; nel donatore di CSE che utilizza Plerixafor se la conta leucocitaria è > 50.000/mmc, si omette la somministrazione di G-CSF della sera precedente la raccolta e della mattina stessa della raccolta.

Emesso da GITMO il 19/06/2018	Redatto da Laszlo – Bonifazi - Bruno – Olivieri	Approvato da GITMO - IBMDR – SIDEM – II 18/06/2018 SIMTI – CNT - CNS
Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare		

Trombocitopenia

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

Reazioni allergiche

Plerixafor è stato eccezionalmente associato a potenziali reazioni sistemiche associate come orticaria, dispnea e ipossia.

In allegato il documento informativo “Mobilizzazione di CSE con uso del Plerixafor” per il donatore familiare, e l'analogo documento presente negli standard IBMDR come “All H – PL” per il donatore non familiare

5.3 DOCUMENTAZIONE E REGISTRAZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE DI SALVATAGGIO

Al momento del rilascio del consenso informato del donatore familiare e non familiare per la donazione di CSE, deve essere illustrata al donatore l'ipotesi della mancata mobilizzazione o non adeguata raccolta e devono essere anticipate le possibili azioni che gli verranno proposte come “donazione di back-up”.

Si allegano : “Consenso finale alla donazione di CSE da sangue periferico” per il donatore familiare e l'analogo documento presente negli standard IBMDR come “CD103” per il donatore non familiare.

La mancata mobilizzazione di CSE o la raccolta di un numero non adeguato di CD34+, devono essere notificate tramite il seguente iter:

- IBMDR riceve comunicazione di necessità dell' utilizzo del Plerixafor dal CP-P;
- il CP contatta il CT per l'approvazione all'utilizzo e nel caso, informa il donatore e ne acquisisce il consenso (Form CD103-pl);
- il CT avrà la Responsabilità di acquisire il consenso del paziente (Form CT302-pl);
- il CP utilizza il farmaco ed a raccolta ultimata completa il modulo con la registrazione dati dell'evento (Allegato S2-PL), che invia ad IBMDR;
- IBMDR invierà l'allegato S2-PL a CNT/CNS/GITMO/SIMTI/SIDEM.

	PROCEDURA OPERATIVA “gestione del donatore di CSE allogeniche periferiche non mobilizzante”	Documento: PO - D001		
		Revisione n. 1	Data 19.06.2018	Pagina 11 di 13

Gli eventuali eventi/reazioni avverse devono essere notificati in tempo reale in base alle specifiche SOP e alla normativa vigente.

5.4 INSERIMENTO DI PLERIXAFOR NELL'ELENCO ISTITUTO AI SENSI DELLA LEGGE N. 648/96

La commissione Consultiva Tecnico – Scientifica dell'AIFA nella seduta del 12,13 e 14 luglio 2017 ha ritenuto di dare parere favorevole all'inserimento del Plerixafor nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96 per l'impiego in donatore di cellule staminali allogeniche familiare o da registro non mobilizzante.

5.5 ALLEGATI

Si allegano i seguenti documenti:

- “Consenso finale alla donazione di CSE da sangue periferico” per il donatore familiare e l'analogo documento presente negli standard IBMDR come “CD103” per il donatore non familiare. (Allegato 1)
- “Consenso alla somministrazione di Plerixafor per raccolta di CSE periferiche insufficiente” per il donatore familiare (Allegato 2) e l'analogo documento presente negli standard IBMDR come “CD103-PL” per il donatore non familiare
- “Consenso del ricevente all'utilizzo di CSE mobilizzate con Plerixafor” in caso di donatore familiare (Allegato 3) e analogo documento presente negli standard IBMDR come “CT302-PL”
- “Profilo e trattamento con Plerixafor del donatore di PBSC non mobilizzante” per gli operatori del CP-p, in caso di donatore familiare (Allegato 4) e analogo documento presente negli standard IBMDR come “All R-PL”
- "Mobilizzazione con plerixafor" informativa per il donatore, in caso di donatore familiare (Allegato 5) e analogo documento presente negli standard IBMDR come “All H-PL
- “Utilizzo del Plerixafor in seguito a fallita mobilizzazione di CSE – registrazione dati” per gli operatori del CP-p, in caso di donatore familiare (Allegato 6) e analogo documento presente negli standard IBMDR come “All S2-PL”

Emesso da GITMO il 19/06/2018	Redatto da Laszlo – Bonifazi - Bruno – Olivieri	Approvato da GITMO - IBMDR – SIDEM – II 18/06/2018 SIMTI – CNT - CNS
Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare		

6. REFERENZE

- Geiger H, Szilvassy S.J., Ragland P. & Van Zant G. Genetic analysis of progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor: Verification and mechanisms for loci on murine chromosomes 2 and 11. *Experimental Hematology*, 2004; 32, 60–67.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Mar; 47 (3): 342-51
- Devine SM, Vij R, Rettig M et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008 112: 990-998
- Gattillo S, Markt S, Rizzo L et al. Plerixafor on demand in ten healthy family donors as a rescue strategy to achieve an adequate graft for stem cell transplantation. *Transfusion* 2015 Aug; 55 (8): 1993 – 2000
- Rutella S, Filippini P, Bertaina V et al. Mobilization of healthy donors with plerixafor affects the cellular composition of T-cell receptor (TCR)- $\alpha\beta$ /CD19-depleted haploidentical stem cell graft. *J Trans Med* 2014 Sep 2; 12:240
- Hauge AW, Hastrup EK, Sengelov H et al. Addition of plerixafor for CD34+ cell mobilization in six healthy stem cell donors ensured satisfactory grafts for transplantation. *Transfusion* 2014 Apr; 54(4): 1055-1058
- Eyre T, King A, Peniket A et al. Partial engraftment following plerixafor rescue after failed sibling donor peripheral blood stem cell harvest. *Transfusion* 2014 May; 54(5): 1231 – 1234
- Kroschinsky F, Holig K, Poppe-Thiede K et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005 Dec; 90(12): 1665 - 1671

7. RIFERIMENTI NORMATIVI

- D.Lgs 25 gennaio 2010, n. 16 “Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.

- D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191 “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.
- Accordo Conferenza Stato Regione del 10 luglio 2003 n. 1770 “Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)”.
- L. 52/2001 Istituzione del Registro Italiano dei Donatori di Midollo Osseo (IBMDR - Italian Bone Marrow Donor Registry).

8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- STANDARD di funzionamento IBMDR, versione corrente
- Raccomandazioni SIMTI – GITMO per la gestione della donazione di cellule staminali emopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico (www.SIMTI.it; www.GITMO.it)
- Recommendations for managing the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. G. Aprili, A. Bosi, L. Lombardini, S. Pupella, A. Vassanelli as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohematology (SIMTI) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) working group. *Blood Transfusion* 11(2), 269-304, 2013
- Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion* 52: april, 893 – 905, 2012
- MED-AB forms manual, versione corrente
- Standard WMDA, versione corrente
- FACT-JACIE International Standards, versione corrente

Procedura per la segnalazione e notifica degli eventi/reazioni avverse gravi nel processo di trapianto di CSE (PO.AQ-002)

