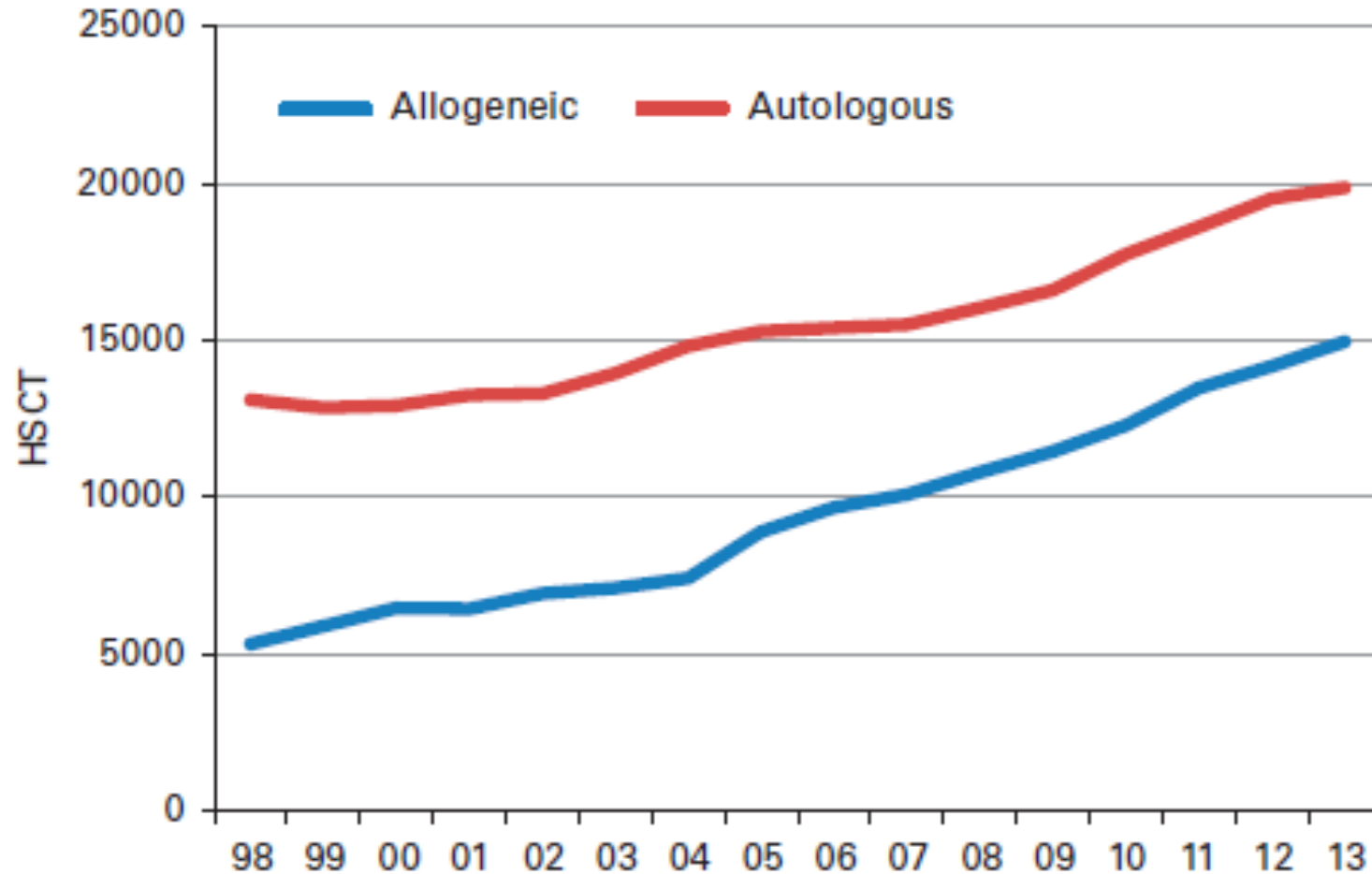


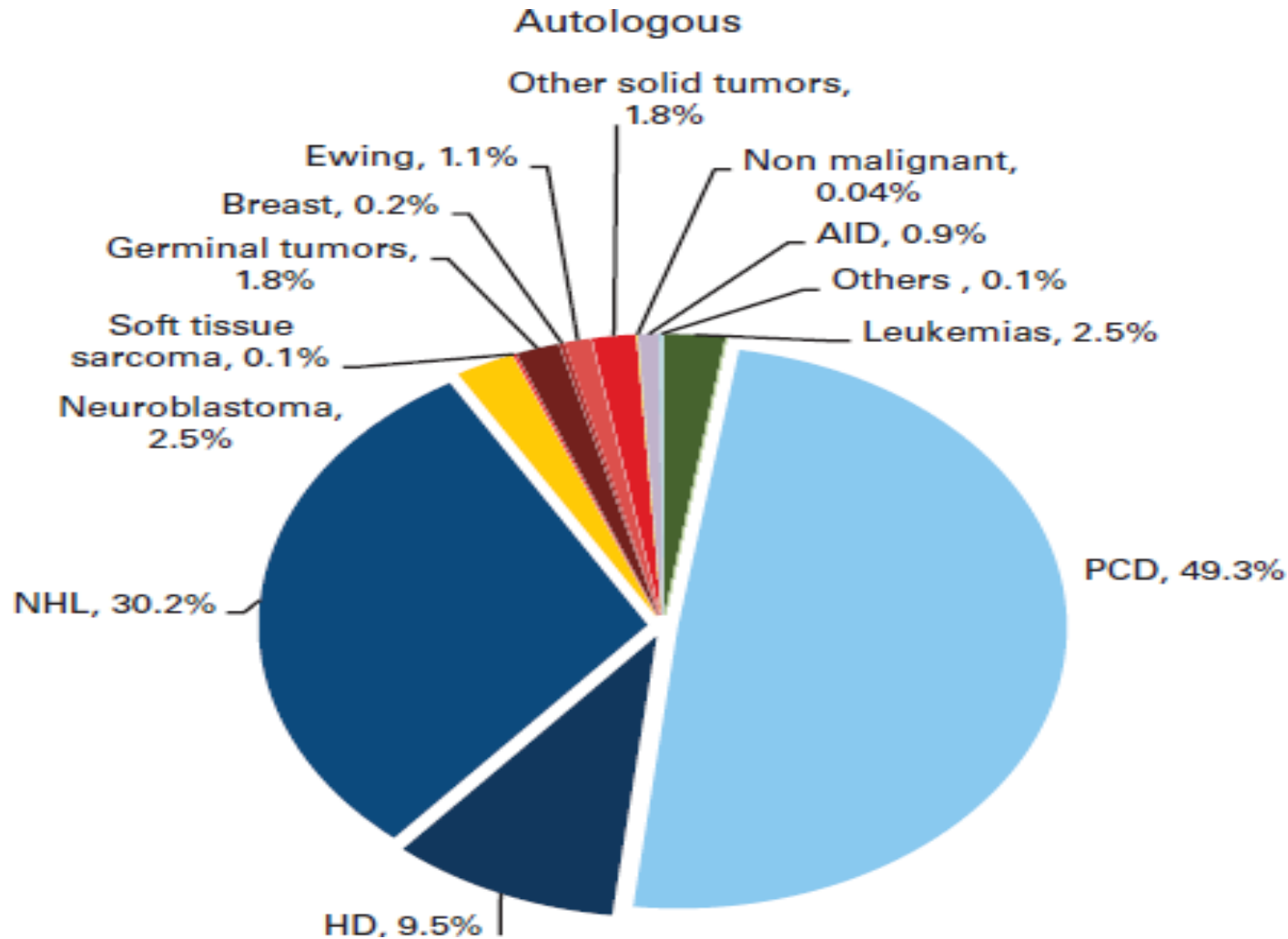
# **G-CSF/kemoterapi sonrası pleriksafor**

**Dr. Tayfur Toptaş**  
**Marmara Üniversitesi**

# Avrupa'da kök hücre transplantasyonu gelişimi (1998-2013)

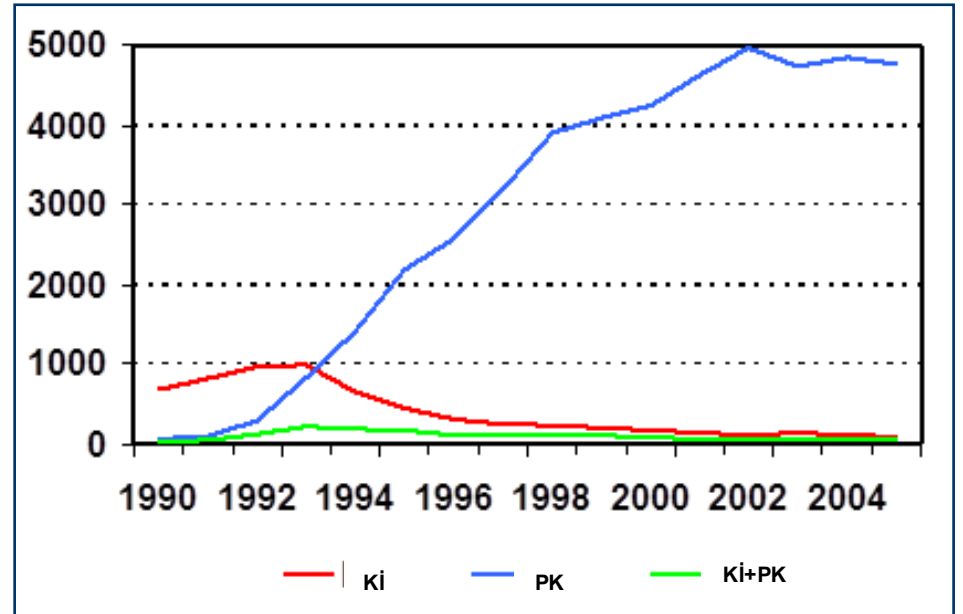
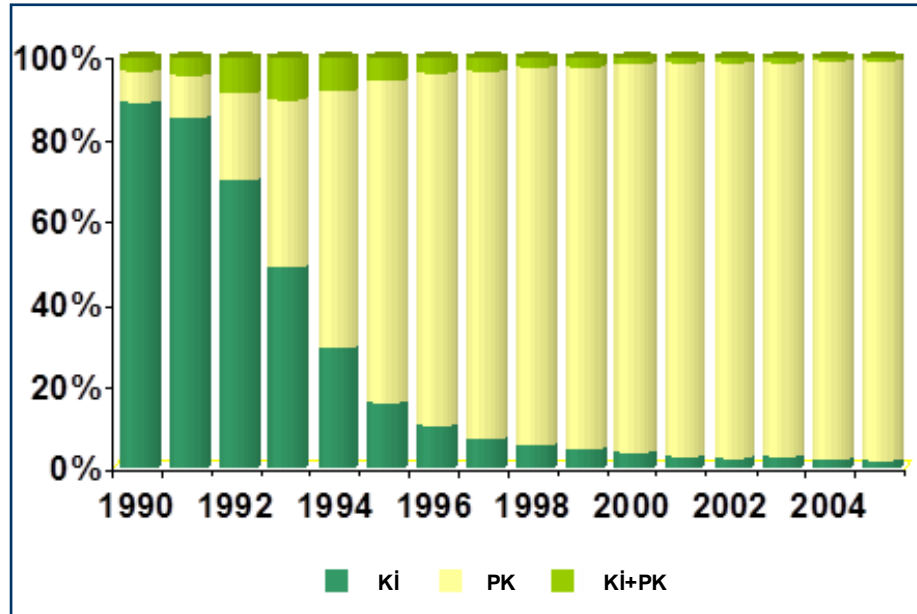


# Endikasyonlarına göre **Otolog** PKHN\* dağılımı (EBMT 2013)



\*Periferik Kök Hücre Nakli

# Kemik iliği vs Periferik Kök Hücre



# Otolog vericiler: İlk toplama giriřimi

En iyi miyeloid faktör uygulaması ve dozu nedir?

Recommendation	Grade	Notes
<u>For growth factor only stem cell mobilization:</u>		
Filgrastim 10 µg/kg/day, as a single dose, with leukapheresis beginning on the fifth day	<b>A</b>	This dose is most commonly used.
Pegfilgrastim 12 mg, as a single dose, with leukapheresis beginning when the peripheral blood stem cell count is adequate (as defined below)	<b>C</b>	Although effective, not adopted by many centers.
Plerixafor and filgrastim: filgrastim 10 µg/kg/day as a single dose with plerixafor 240 µg/kg in the afternoon or evening before beginning leukapheresis (leukapheresis on day 5)	<b>A</b>	Because plerixafor can be expensive, many centers limit its use to those who are at highest risk for mobilization failure.

*Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1262-73*

# Lenograstim (10-12 $\mu$ g/kg) vs Filgrastim (10-12 $\mu$ g/kg)

*Transfusion 2013;53:3240-3242. Sevilla, Spain.*

**TABLE 1. Donors' characteristics and characteristics of the apheresis and the collected product\***

Characteristics	Filgrastim (n = 113)	Lenograstim (n = 33)	p value
Male donors	60 (53%)	16 (48.5%)	0.53
Donors' age (years)	35.8 (9-67)	35.6 (14-60)	0.9
Donors' weight (kg)	74.4 (42-121)	74.8 (53-100)	0.82
Circulating CD34+ cells during the fifth day of G-CSF administration ( $\times 10^6/L$ )	95 (11-304)	98 (30-178)	0.76
CD34+ cells collected on the first day of apheresis ( $\times 10^6/kg$ )	6 (0.14-36.8)	6.3 (0.95-16)	0.98
Total collected CD34+ cells ( $\times 10^6/kg$ )	7.2 (2.47-36.8)	7.6 (1.7-25.4)	0.94
CD34+ from the first day in comparison with the total collected CD34+ cells	83.3%	82.9%	0.95
Days of apheresis	2 (1-3)	2 (1-3)	0.68
Adverse events			0.70
Grade 0-2	35	8	
Grade 3-4	0	0	

\* Results are expressed as number (%) or median (range).

# Otolog vericiler: İlk toplama giriřimi

En iyi miyeloid faktör uygulaması ve dozu nedir?  
(Kemoterapi ile kombine kullanıldığında)

Recommendation	Grade	Notes
<u>For chemotherapy combined with growth factor for stem cell mobilization:</u>		
Filgrastim 5-10 µg/kg/day, as a single dose, beginning at least 24 h after completion of chemotherapy, and then leukapheresis beginning when the peripheral blood stem cell count or WBC count is adequate	<b>A</b>	Although side effect profiles and other outcomes are similar, filgrastim is more commonly used than pegfilgrastim.
Pegfilgrastim 6-12 mg/d as a single dose given at least 24 h after completion of chemotherapy and leukapheresis beginning when the peripheral blood stem cell count is adequate	<b>A</b>	

## *Otolog vericiler: İlk toplama giriřimi*

**Eriřkinde hangi toplama kemoterapiler hangi dozda kullanılır?**

Recommendation	Grade	Notes
Disease-specific chemotherapy (IEV, ESHAP, ICE)	<b>C</b>	Multiple regimens appear to be feasible. Mobilization is generally successful during count recovery after disease-specific chemotherapy.
Cyclophosphamide	<b>C</b>	Greater cell yields mobilization with G-CSF alone and able to collect in fewer apheresis days, but increased risk of hospitalization for neutropenic fever. Higher doses of cyclophosphamide have been used effectively but with more side effects and significantly increased hospitalizations for neutropenic fever.
Etoposide	<b>C</b>	

*Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1262-73*



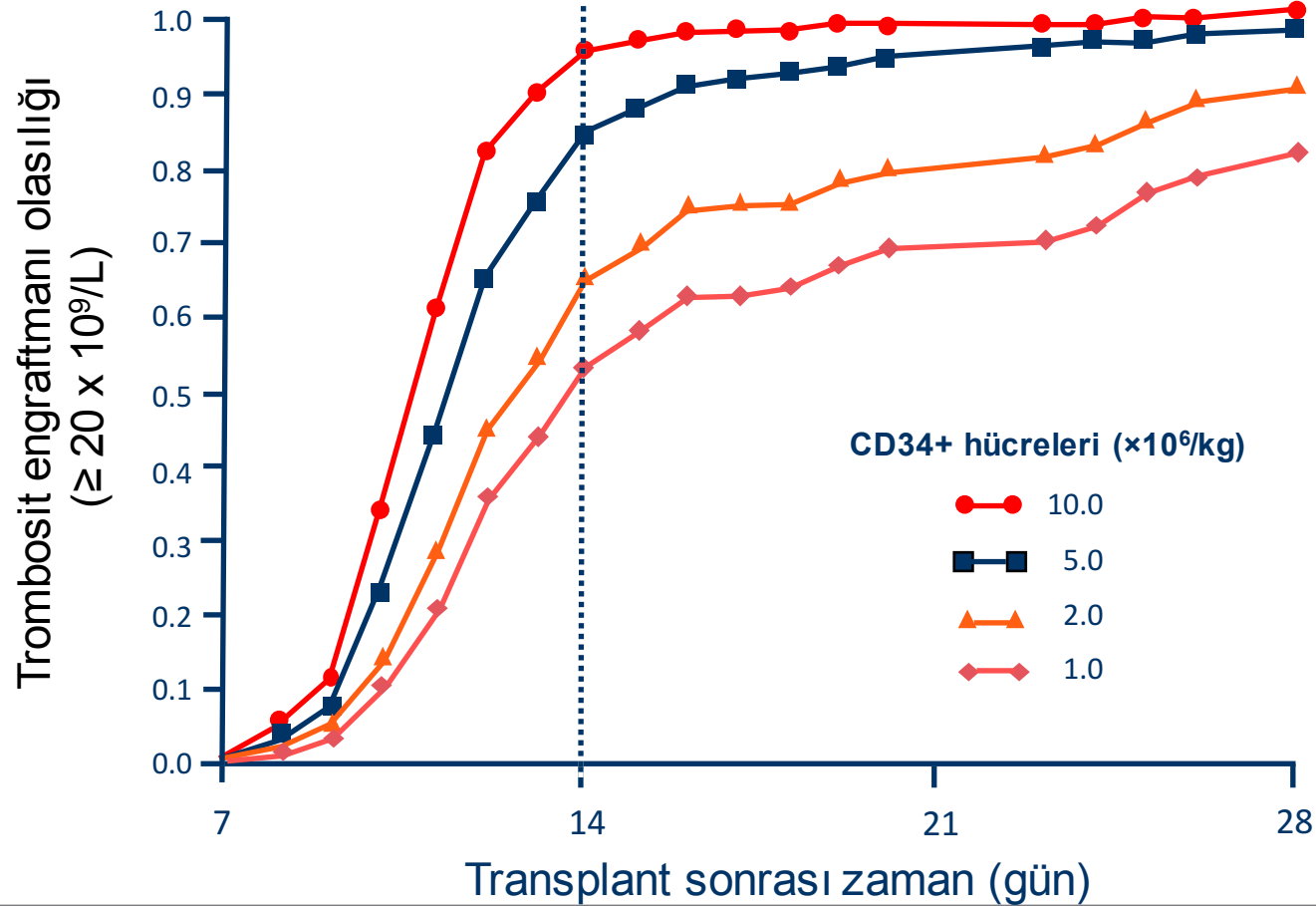
# Mobilizasyon başarısına etki eden faktörler

---

- Yaş (>60 yaş)
  - Hastalık
    - **Primer hastalık: Lenfoma hastaları (%20-40)**
    - **Refrakter hastalık**
    - **İleri evre hastalık**
  - Önceki kemoterapiler
    - **Sayı: Kür sayısı ile artan risk (>4 kür)**
    - **Tipi:**
      - Alkilleyici ajanlar (melfalan vb)
      - Mobilizasyondan 2 ay önce fludarabin tedavisi
      - Mobilizasyon öncesi lenalidomid kullanımı (>4 kür)
  - Kemik iliği tutulumu
  - Kemik iliği alanlarına radyoterapi
  - Trombositopeni
  - Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı düşüklüğü
  - Kemo-mobilizasyon sonrası nötrofil iyileşme süresinde gecikme
-

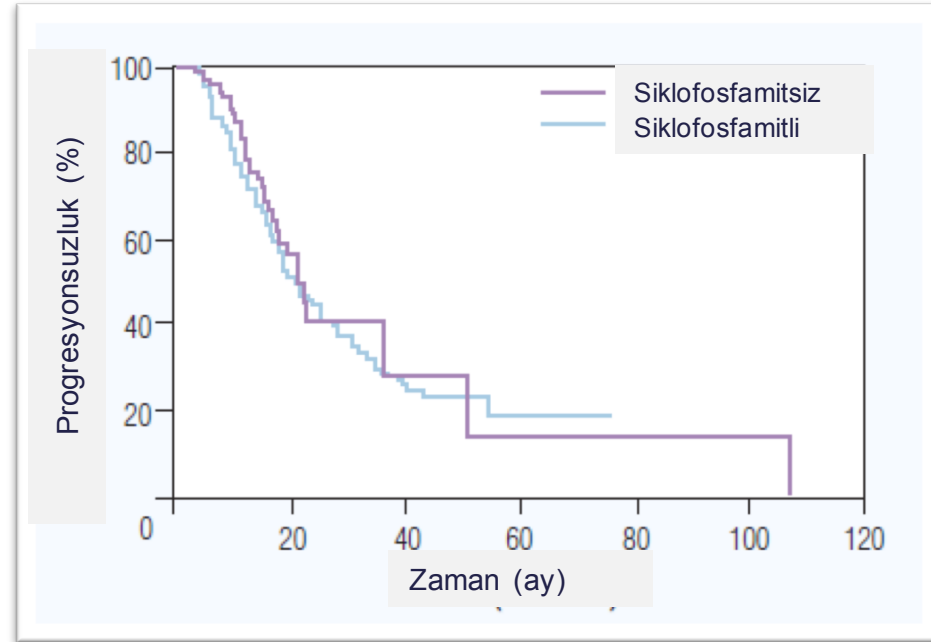
# CD34+ hücre sayısı ve trombosit engraftmanı arasındaki ilişki ( $\geq 20 \times 10^9/L$ )

## Cox-proportional analysis



# Kemomobilizasyon: Progresyonsuz zaman üzerine etkisi yoktur

MM hastalarında büyüme faktörü mobilizasyonu karşılaştırılmış, kemomobilizasyonun tam yanıt oranı ve progresyonsuz zaman üzerine fayda sağlamadığını gösterilmiştir.



# Lenfoma hastalarında değişken mobilizasyon başarısızlık oranları (%11-53)

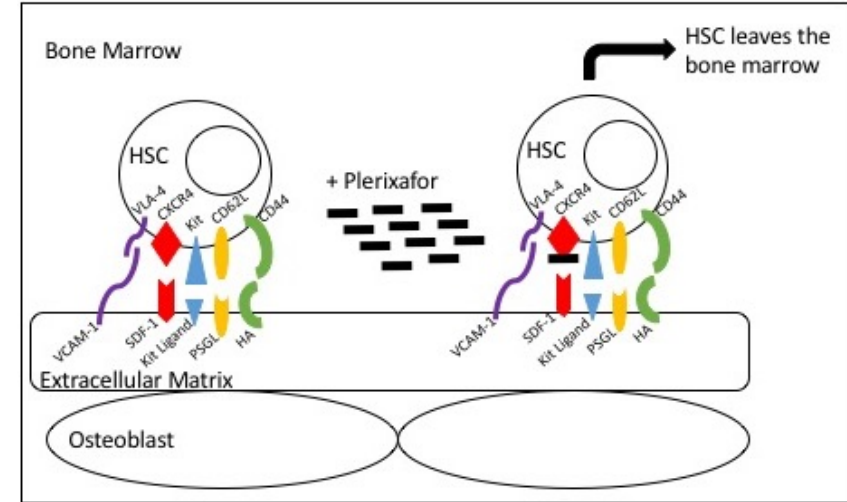
Yazar	Ülke	n	Hastalık	Mobilizasyon rejimi	Başarısızlık oranı*
Stiff ve ark.	ABD	48	NHL, HD	SCF + G-CSF	%30
		54	NHL, HD	G-CSF	%46
Pusic ve ark.	ABD	467	NHL	G-CSF	%27
Flomenberg ve ark.	ABD	15	NHL	G-CSF	<b>%53</b>
Hosing ve ark.	ABD	149	NHL, HD	G-CSF tek başına G-CSF + kemoterapi	%20
Russell ve ark.	AB + Avustralya	29	NHL	ICE + pegfilgrastim (6mg)	%31
		29	NHL	ICE + pegfilgrastim (12mg)	%41
		32	NHL	ICE + filgrastim (5 µg/kg/gün)	%28
Watts ve ark.	Birleşik Krallık	78	NHL, HD	ESHAP	%15
		78	NHL, HD	1.5g Cy	%29
Pavone ve ark.	İtalya	38	NHL	DHAP	%15
		34	NHL	5g Cy	<b>%11</b>
Bashey ve ark.	ABD	94	NHL	1.5g Cy	%18

\*Hastalardan toplama oranı < 2 x 10<sup>6</sup> hücre/kg

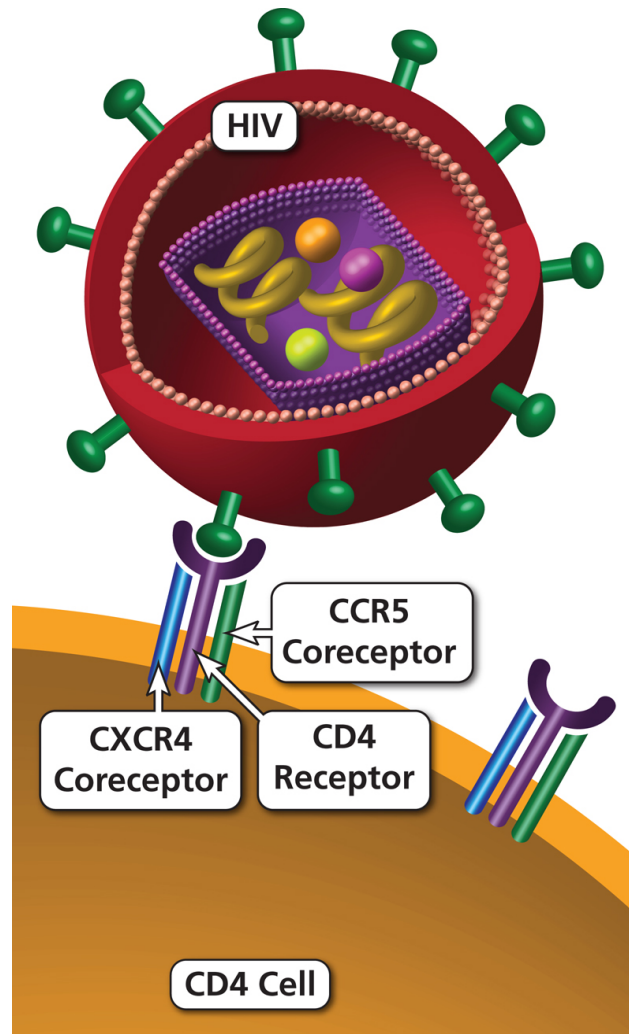
Stiff ve ark. *BMT* 2000; 26: 471-481; Pusic ve ark. *Biol BMT* 2008;14(9):1045-56; Flomenberg ve ark. *Blood* 2005; 106(5): 1867-1874; Hosing C ve ark. *Transfusion* 2011; 51(6): 1300-1313; Russell ve ark. *Haematologica* 2008; 93(3): 405-481; Watts ve ark. *Br J Cancer* 2000 82(2): 278-82; Pavone ve ark. *BMT* 2002;29(4): 285-90; Bashey A ve ark. *Transfusion* 2007;47(11): 2153-60

# Plerixafor (AMD3100)

- İlk Hematopoetik kök hücre mobilizasyon ajanı
- CXCR4 reseptörüne geriye dönüşümlü olarak bağlanarak SDF-1 ile etkileşimini engeller
- Plerixafor büyüme faktörü değildir



# Plerixafor (AMD3100)

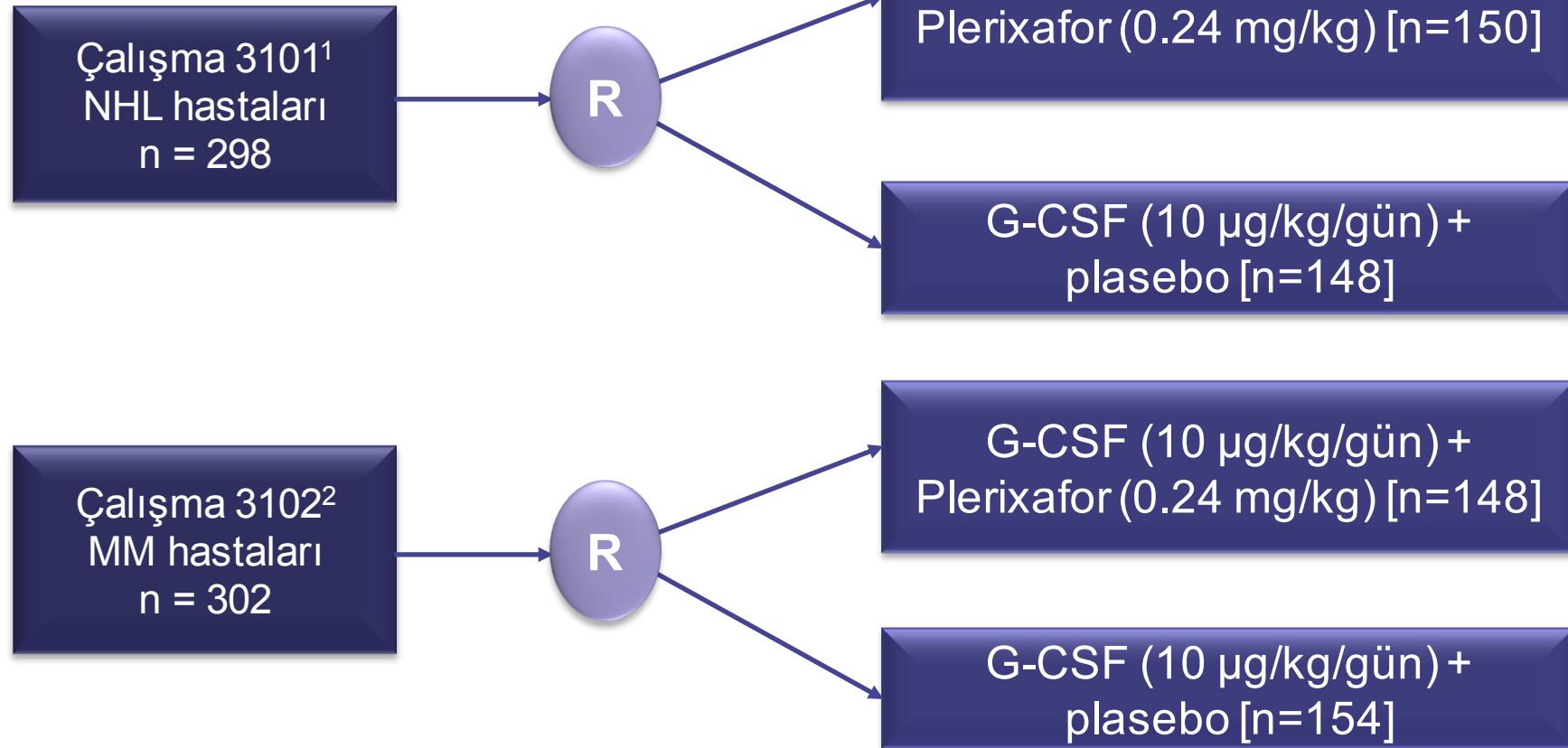


# Plerixafor keşfi ve geliştirilmesi

1991-1992	HIV inhibitorü olarak sentez edildi
1996-1997	HIV hücre içine giriş yapabilmesi için kemokin ko-reseptörüne ihtiyacı tanımlandı
1998	AMD3100'ün CXCR4'ün potent inhibitörü olduğu bulundu
	Sağlıklı gönüllülerde AMD3100'ün ilk faz-I (mobilizasyon) çalışması başlatıldı
2001	MM ve NHL hastalarında AMD3100 + G-CSF ilk faz-II çalışması başlatıldı
2006	MM ve NHL hastalarında faz-III çalışmaları tamamlandı
2008	FDA onayı
2009	EMA onayı

# Plerixafor Faz-III Çalışmaları: Çalışma Dizaynı

Daha önce mobilizasyon uygulanmamış hastalar



Faz-III çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar

1. DiPersio JF, ve ark. *J Clin Oncol*. 2009;27:4767-4773. 2. DiPersio JF ve ark. *Blood*. 2009;113:5720-5726.



# Plerixafor Faz-III Çalışmaları: Dahil edilme kriterleri<sup>1,2</sup>

---

## Dahil edilme kriterleri

- 18-78 yaşları arası
- Biyopsi ile teşhis edilmiş hastalık
- Birinci veya ikinci tam ya da parsiyel remisyon
- Son kemoterapi siklusu > 4 hafta
- ECOG skoru 0 veya 1
- Lab parametreleri:
  - Lökosit sayısı >  $2.5 \times 10^9/L$
  - Mutlak nötrofil sayısı >  $1.5 \times 10^9/L$
  - Trombosit sayısı >  $100 \times 10^9/L$
  - Serum kreatinin  $\leq 2.2$  mg/dL
  - Karaciğer fonksiyon testi <  $2.5 \times$  ULN

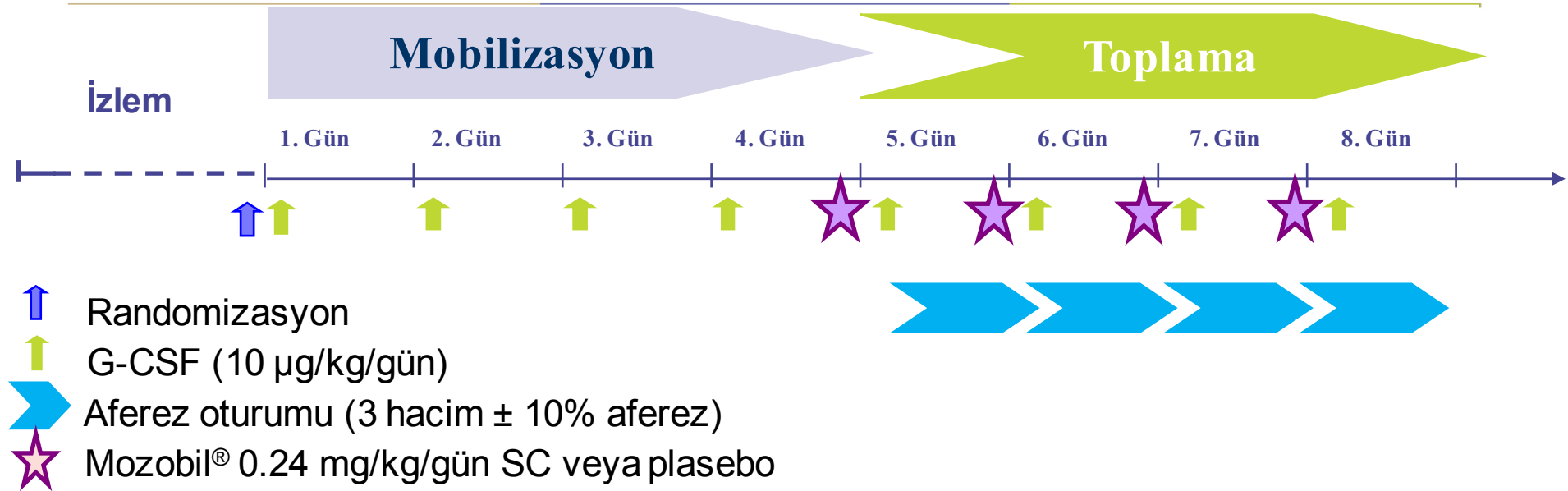
## Dahil edilmeme kriterleri

- Önceki kök hücre toplama denemesinde başarısızlık
- Daha önce otoPKHN veya alloPKHN
- Kemik iliği tutulumu >20%
- Mobilizasyonda 1. G-CSF dozundan önce 14 gün içerisinde G-CSF kullanımı
- Daha önceden ibritumomab tiuxetan veya tositumomab ile radyoimmünoterapi (NHL)
- 1. G-CSF dozunun öncesi 7 gün içerisinde Talidomit, deksametazon, lenalidomit ve/veya bortezomib kullanımı (MM)

---

1. DiPersio JF ve ark. *J Clin Oncol.* 2009;27:4767-4773. 2. DiPersio JF ve ark. *Blood.* 2009;113:5720-5726.

# Plerixafor Faz-III Çalışmaları: Plerixafor uygulama şeması



- Plerixafor (0.24 mg/kg) uygulaması her aferezin yaklaşık 11 saat öncesinde yapıldı<sup>3</sup>
  - Plerixafor 4 güne kadar uygulanabilir<sup>3</sup>

≤ 83 kg: 20 mg doz veya 0.24 mg/kg  
> 83 kg: 0.24 mg/kg

1 DiPersio JF ve ark. *Blood* 2009; 113:5720-5726 2 DiPersio JF ve ark. *J Clin Oncol* 2009; 27:4767-4773 3 Mozobil® [prospektüs]. Cambridge, MA: Genzyme Corp; 2008.

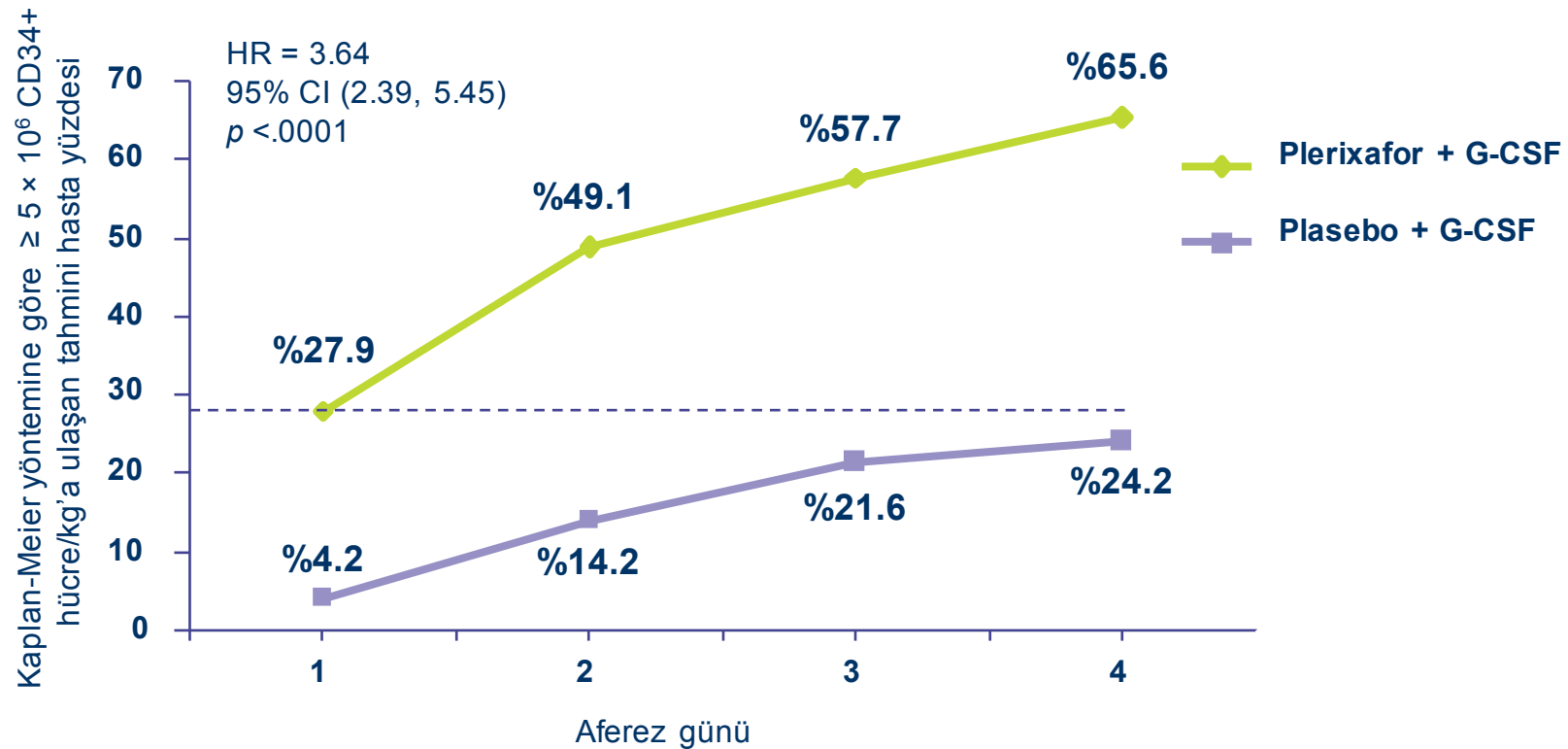
# Plerixafor Faz-III çalışmaları: Sonlanım noktaları

	Birincil sonlanım noktası	İkincil sonlanım noktaları
NHL (Çalışma 3101) <sup>1</sup>	≤4 aferez gününde ≥5 x 10 <sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşan hasta yüzdesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• ≤4 aferez gününde ≥2 x 10<sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşan hasta yüzdesi</li><li>• ≥5 x 10<sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşmak için gerekli aferez günü sayısı</li><li>• Tedavi öncesi ve sonrası CD34+ hücresi sayısı</li><li>• Nötrofil ve trombosit engrafmanı için gün sayısı</li><li>• Engrafman dayanıklılığı 100 gün, 6 ay, 12 ay</li></ul>
Multipl Miyelom (Çalışma 3102) <sup>2</sup>	≤2 aferez gününde ≥6 x 10 <sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşan hasta yüzdesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• ≤4 aferez gününde ≥6 x 10<sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşan hasta yüzdesi</li><li>• ≤4 aferez gününde ≥2 x 10<sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşan hasta yüzdesi</li><li>• ≥6 x 10<sup>6</sup> CD34+ hücre/kg'a ulaşmak için gerekli aferez günü sayısı</li><li>• Nötrofil ve trombosit engrafmanı için gün sayısı</li><li>• Engrafman dayanıklılığı 100 gün, 6 ay, 12 ay</li></ul>

1. DiPersio JF, ve ark. *J Clin Oncol*. 2009;27:4767-4773. 2. DiPersio JF ve ark. *Blood*. 2009;113:5720-5726.

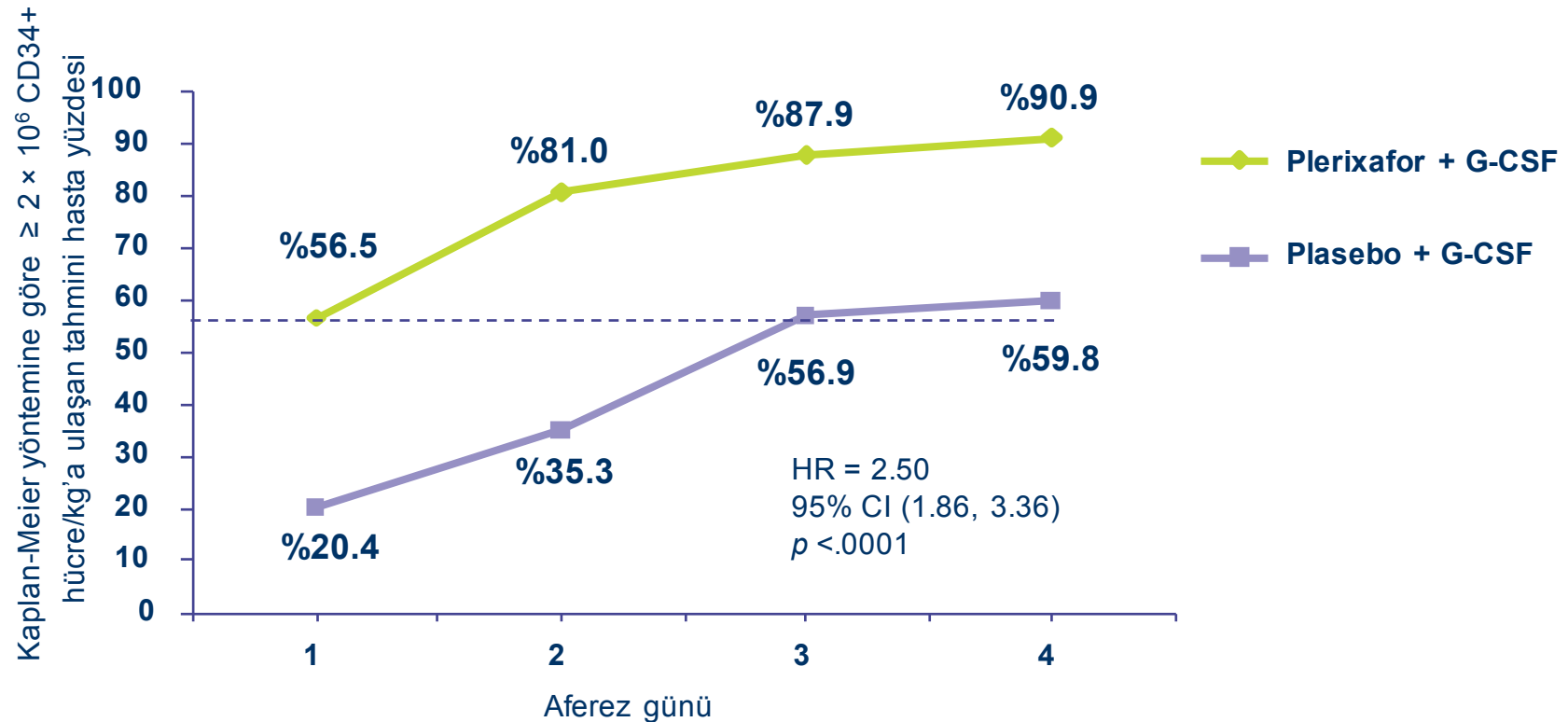
# Plerixafor Faz-III çalışma sonuçları: NHL hastaları için mobilizasyon ( $5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg)

Aferez gününde  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg'a ulaşan NHL hastaları



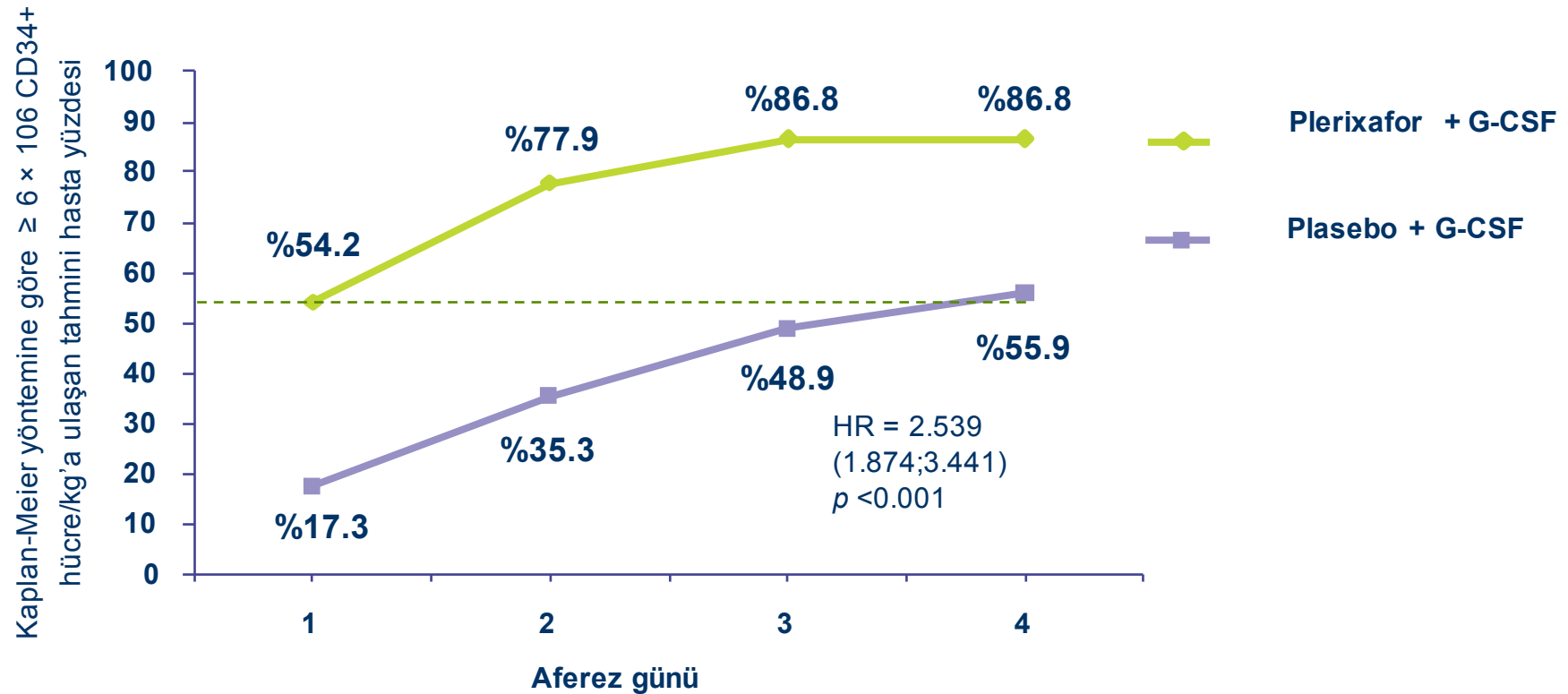
# Plerixafor Faz-III çalışma sonuçları: NHL hastaları için mobilizasyon ( $2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg)

Aferez gününde  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg'a ulaşan NHL hastaları



# Plerixafor Faz-III çalışma sonuçları: MM hastaları için mobilizasyon ( $6 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg)

Ortalama aferez gününde  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg'a ulaşan MM hastaları



# Plerixafor Faz-III alışmaları:

## Yan etkiler<sup>1,2</sup>

	Plerixafor + G-CSF (n=301)	Plasebo + G-CSF (n=292)
	Tüm dereceler, %	Tüm dereceler, %
Diyare	37	17
Bulantı	34	22
Kusma	10	6
řiřkinlik	7	3
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	34	10
Yorgunluk	27	25
Artralji	13	12
Baş ağrısı	22	21
Baş dönmesi	11	6
Uykusuzluk	7	5

1. DiPersio JF, ve ark. *J Clin Oncol.* 2009;27:4767-4773. 2. DiPersio JF ve ark. *Blood.* 2009;113:5720-5726.

# Plerixafor Faz-III alışmaları:

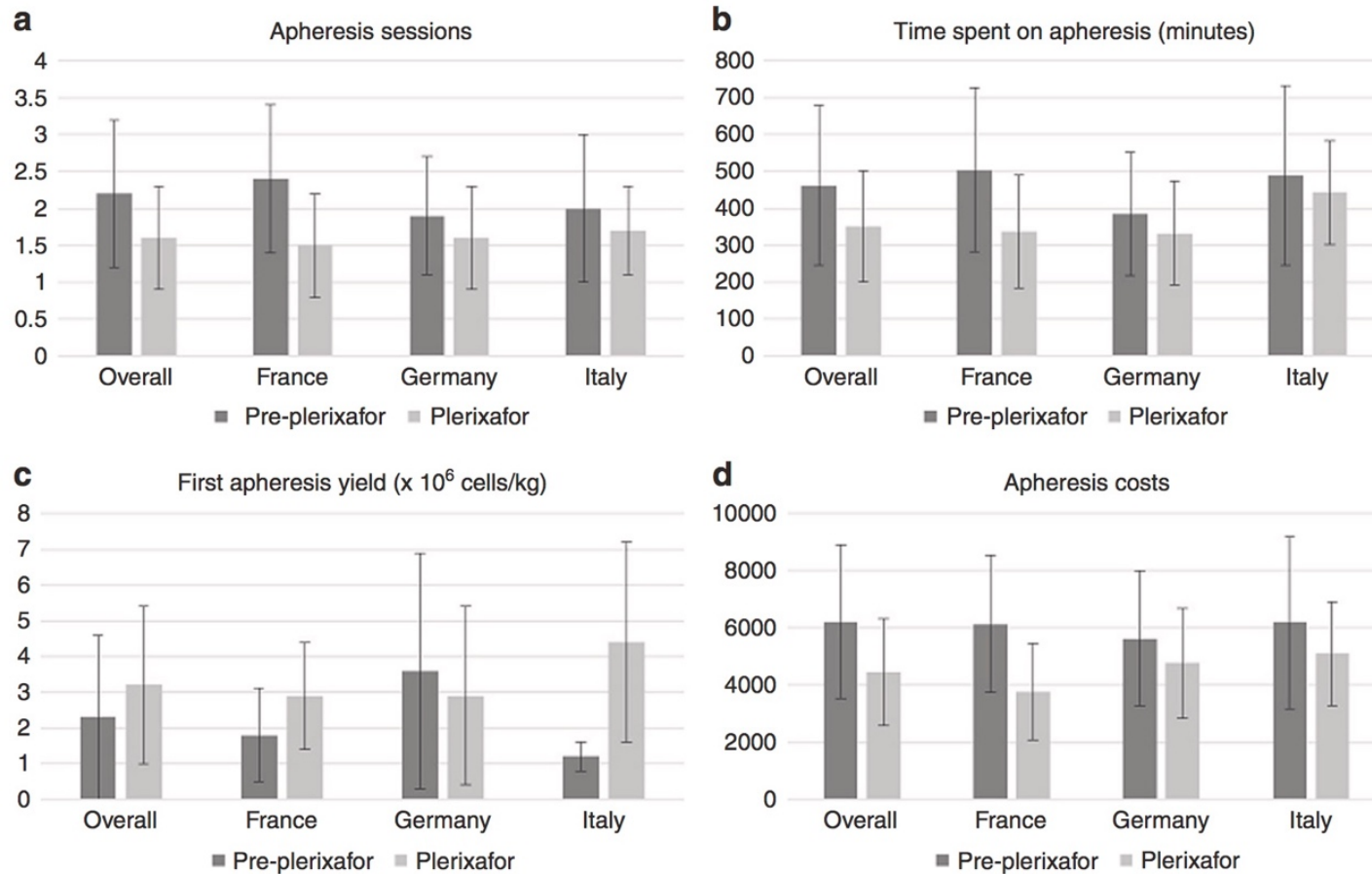
## Yan etkiler<sup>1,2</sup>

	Plerixafor + G-CSF (n=301)		Plasebo + G-CSF (n=292)	
	3. Derece %	4. Derece %	3. Derece %	4. Derece %
Diyare	< 1	0	0	0
Bulantı	1	0	0	0
Kusma	< 1	0	0	0
řiřkinlik	0	0	0	0
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	0	0	0	0
Yorgunluk	0	0	0	0
Artralji	0	0	0	0
Baş ağrısı	< 1	0	1	0
Baş dönmesi	0	0	0	0
Uykusuzluk	0	0	0	0

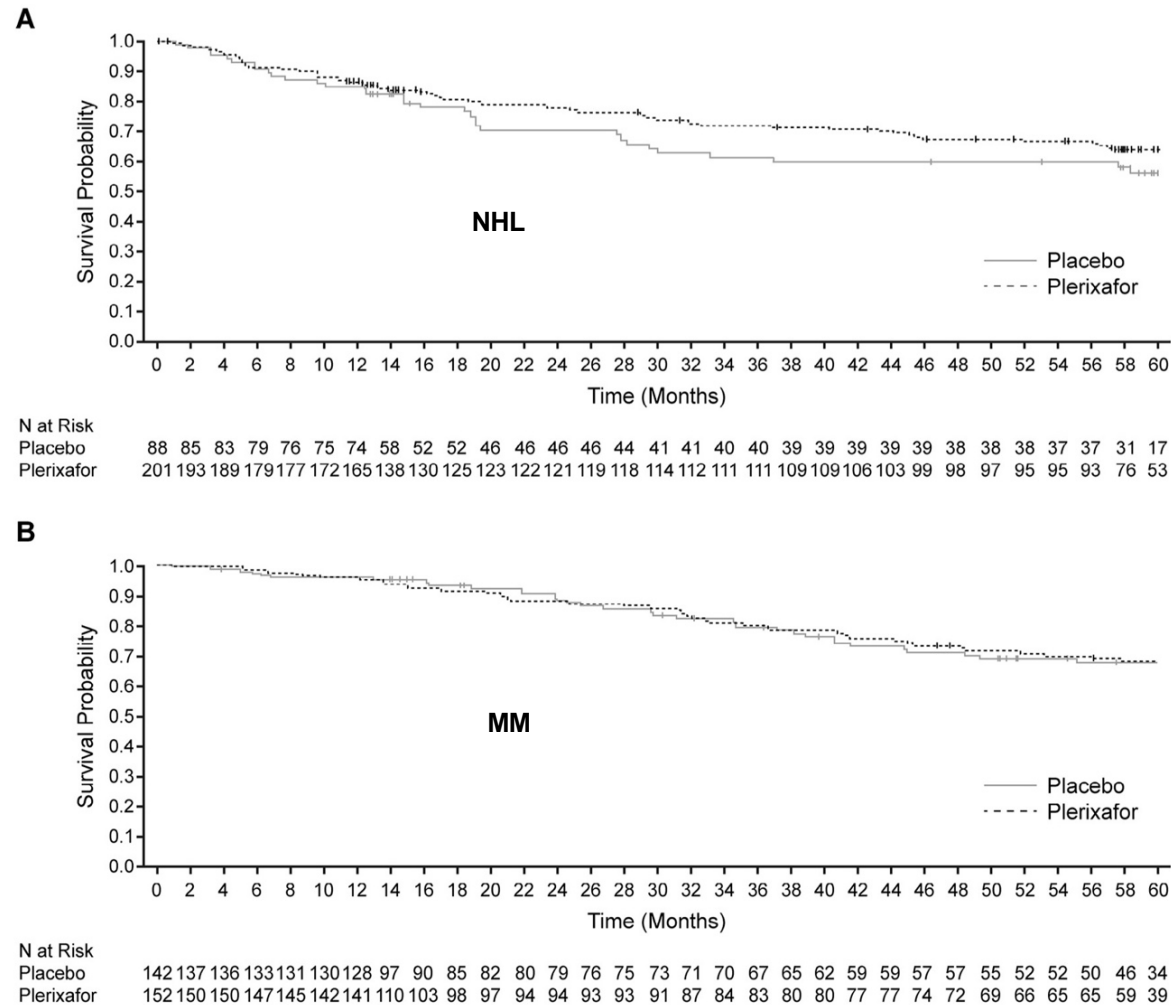
1. DiPersio JF, ve ark. *J Clin Oncol.* 2009;27:4767-4773. 2. DiPersio JF ve ark. *Blood.* 2009;113:5720-5726.



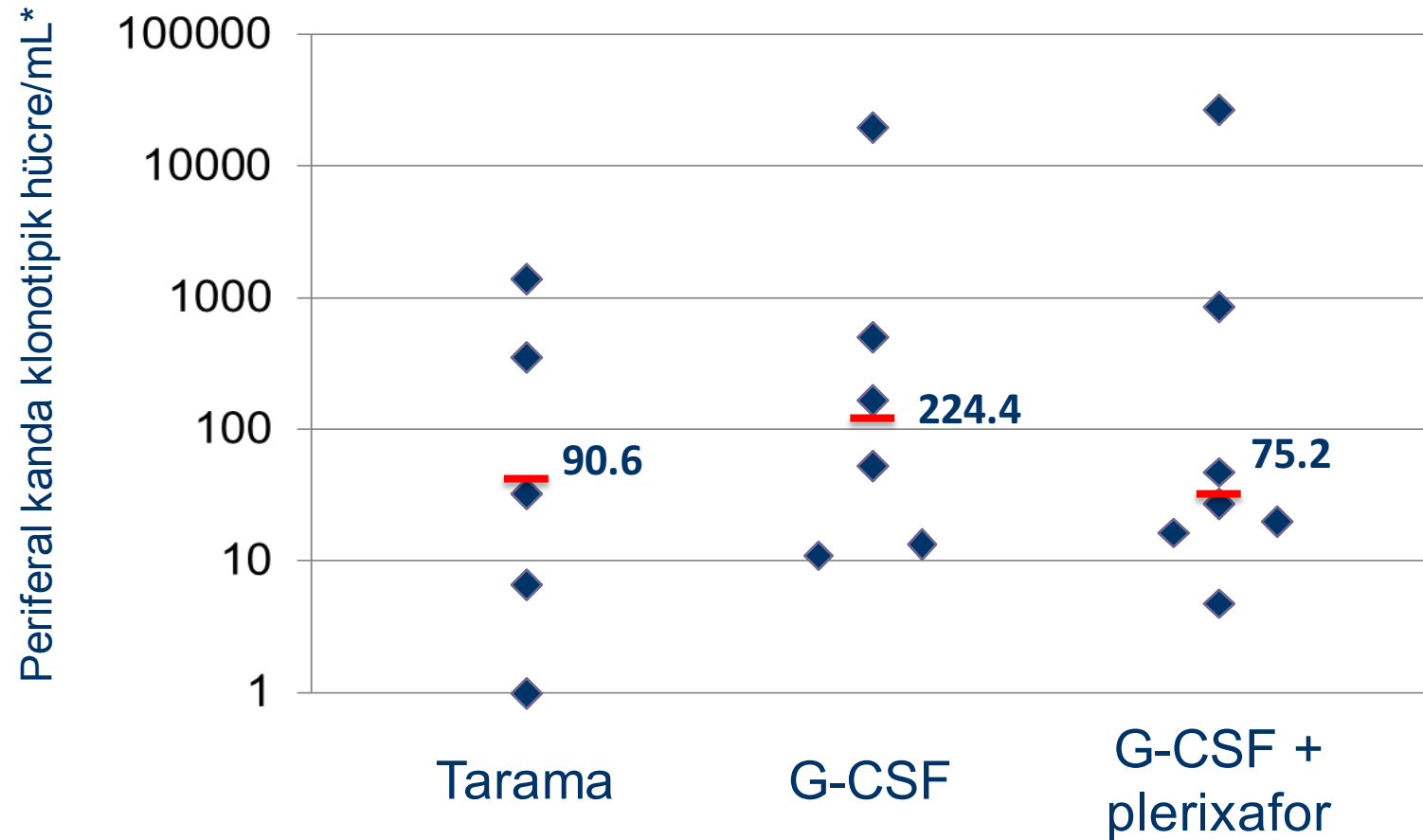
# Mobilizasyon başarısızlığı olan NHL'li hastalarda plerixafor (N=258)



# Plerixafor kullanımının genel sağkalıma etkisi



# Plerixafor uygulaması sonrası tümör hücreleri mobilize olur mu?



# Kılavuz: MM hastaları için PKHN stratejileri



- Lokal kılavuzlara göre GCSF veya kemo-mobilizasyonun kullanımına karar verilir
- Ancak, GCSF mobilizasyonda yeterli CD34+ hücre sayısını elde etmek olasılığı düşük
- Siklofosfamid monoterapisi:
  - 1.5–4.0 g/m<sup>2</sup> aralığı uygundur

# Kılavuz: Lenfoma hastalarında PKHN stratejileri

---



- Hastalığa özel kemoterapi yaklaşımında ilave kemoterapi siklusunun getireceği zorluktan kaçınmak önerilmektedir
- GCSF mobilizasyonu seçilmiş hastalar seçenek olabilir:
  - tam remisyon olan hastalarda
  - kemo-mobilizasyonun uygun olmadığı hastalarda

# Kılavuz: Mobilizasyon protokollerinin optimizasyonu

---

- GCSF re-mobilizasyon yaklaşımı
- Kemo-mobilizasyon stratejisinin değişimi
  - GCSF → kemo-mobilizasyon
  - Kemo-mobilizasyon → alternatif kemo-mobilizasyon yaklaşımı
- Plerixafor gibi son mobilizasyon ajanlarının ilavesi

# Zayıf PKH toplamayı tahmin etme belirteçleri

Zayıf PKH toplamayı tahmin için tanımlanmış belirteçler
Yaş (yaşlı hastalar) <sup>1,2</sup>
Hastalık (daha ileri evre) <sup>1-3</sup>
Önceden kemoterapi tedavisi •Yüksek sayıda birincil tedavi aşamaları <sup>1-4</sup> •Kemoterapi tipi (fludarabin, lenalidomit veya melfalan) <sup>1-5</sup>
Önceden radyasyon tedavisi <sup>1,2</sup>
Aferez öncesi periferik kandan düşük CD34 <sup>+</sup> hücre sayısı <sup>3,4,7</sup>
Mobilizasyon öncesi düşük trombosit sayısı <sup>8,9</sup>

Zayıf PKH toplama için muhtemel en güçlü tahmin aracı aferez öncesi periferik kandaki CD34<sup>+</sup> hücre sayısıdır<sup>1,3,4,7</sup>

1. Olivieri ve ark. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:342-51.
2. Perseghin ve ark. *Transfus Apher Sci* 2009;41:33-7.
3. Sancho ve ark. *Cytotherapy* 2012;14:823-9.
4. Wuchter ve ark. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:490-9.

5. Kumar ve ark. *Leukemia* 2007;21:2035-42.
6. Sinha ve ark. *Leukemia* 2012; 26:1119-2.
7. Sinha ve ark. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:943-9.
8. Duarte ve ark. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(Suppl 1):abst. O377.
9. Nakasone ve ark. *Am J Hematol* 2009;84:809-14.

# Konsensus: Mobilizasyon başarısızlığını önlemek için proaktif girişim



CD34<sup>+</sup> hücre sayısını tanımlamak için kolayca bulunan ve güçlendirilmiş tekniklere ihtiyaç vardır

\*Proaktif girişim gerekmez BW, body weight.



---

# **Teşekkürler**