

IL REGISTRO DONATORI IN UNO SCENARIO IN RAPIDA EVOLUZIONE: NOVITA' DALL'ITALIA E DAL MONDO



Nicoletta Sacchi – IBMDR, E.O. Ospedali Galliera -
Genova

Napoli, 10/12 ottobre 2024

*Il sottoscritto **NICOLETTA SACCHI**
in qualità di relatore al*

**XXX CONGRESSO NAZIONALE AIBT
NAPOLI, 10/12 OTTOBRE 2024**

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18,19 dell'Accordo Stato-
Regione del 19 aprile 2012, per conto di Planning Congressi srl*

dichiara

di non avere conflitti di interessi

Cosa sta cambiando ...cosa è cambiato

- ✓ **Il donatore**
- ✓ **Il ricevente**
- ✓ **La compatibilità**
- ✓ **Il prodotto**



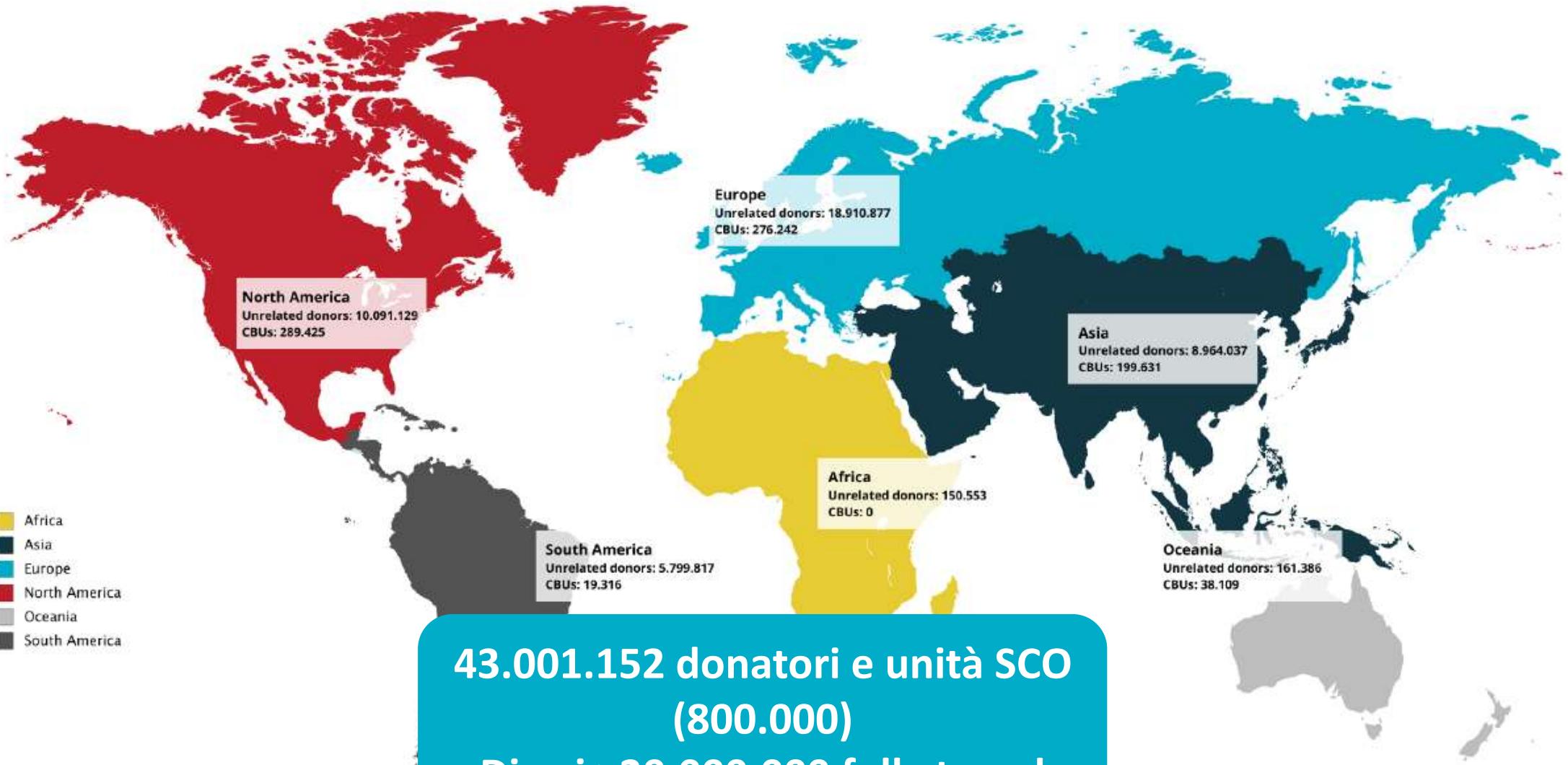
Cosa sta cambiando ...cosa è cambiato



Il donatore



Scenario mondiale



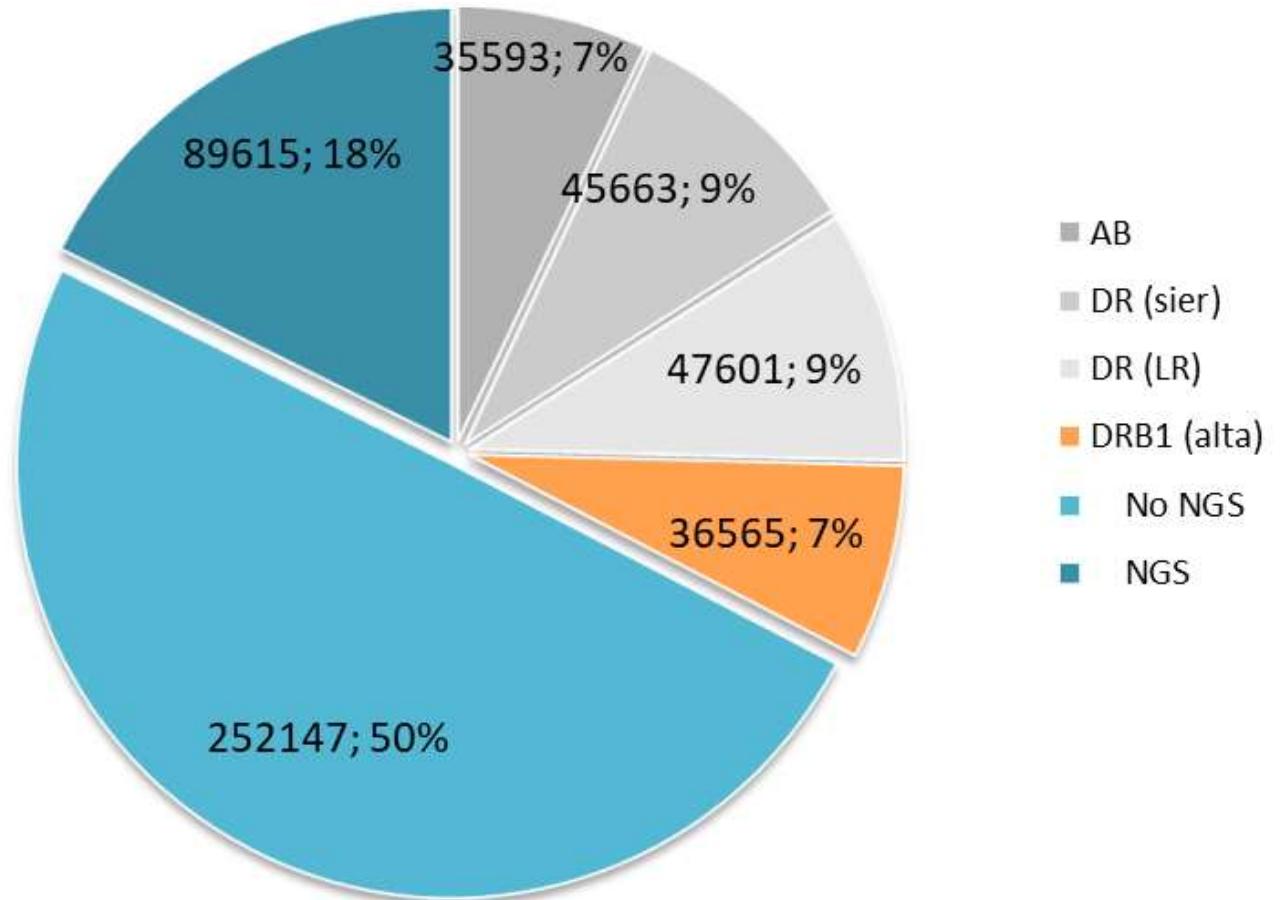
- Africa
- Asia
- Europe
- North America
- Oceania
- South America

Livello di typing nel database nazionale



Fully typed HLA ABC DRB1 342.000 (68%)

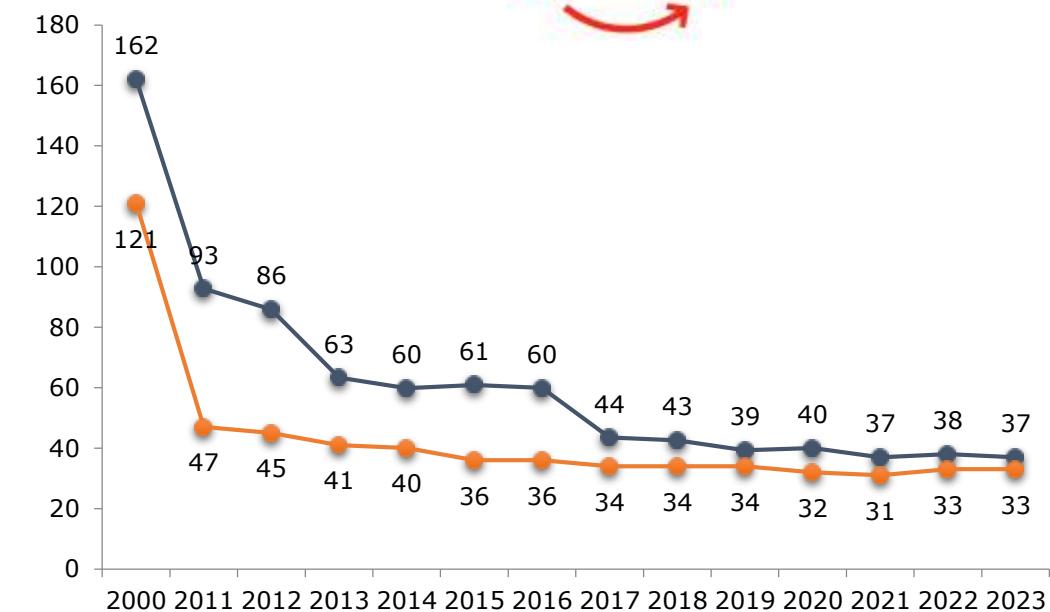
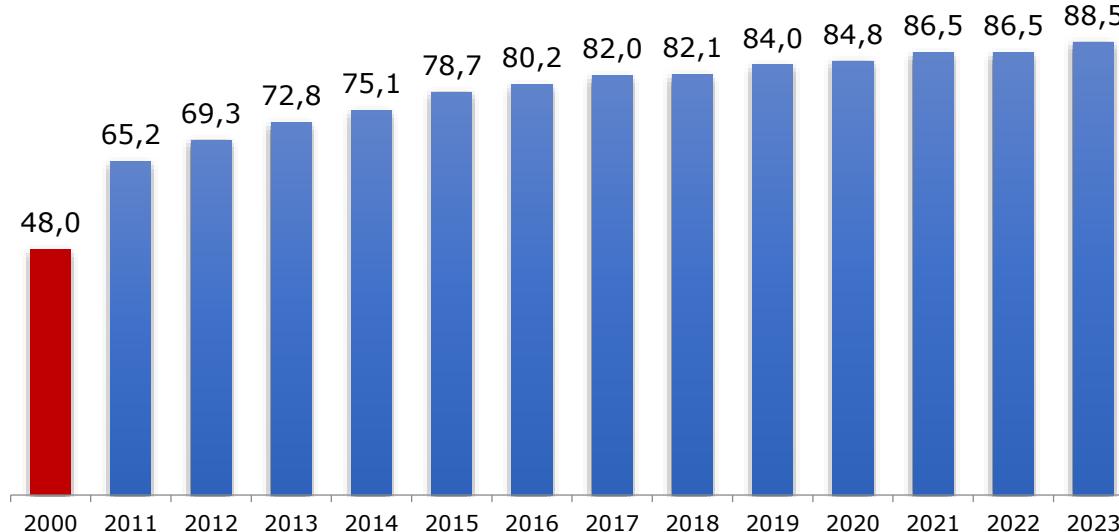
89.600 NGS (18%)



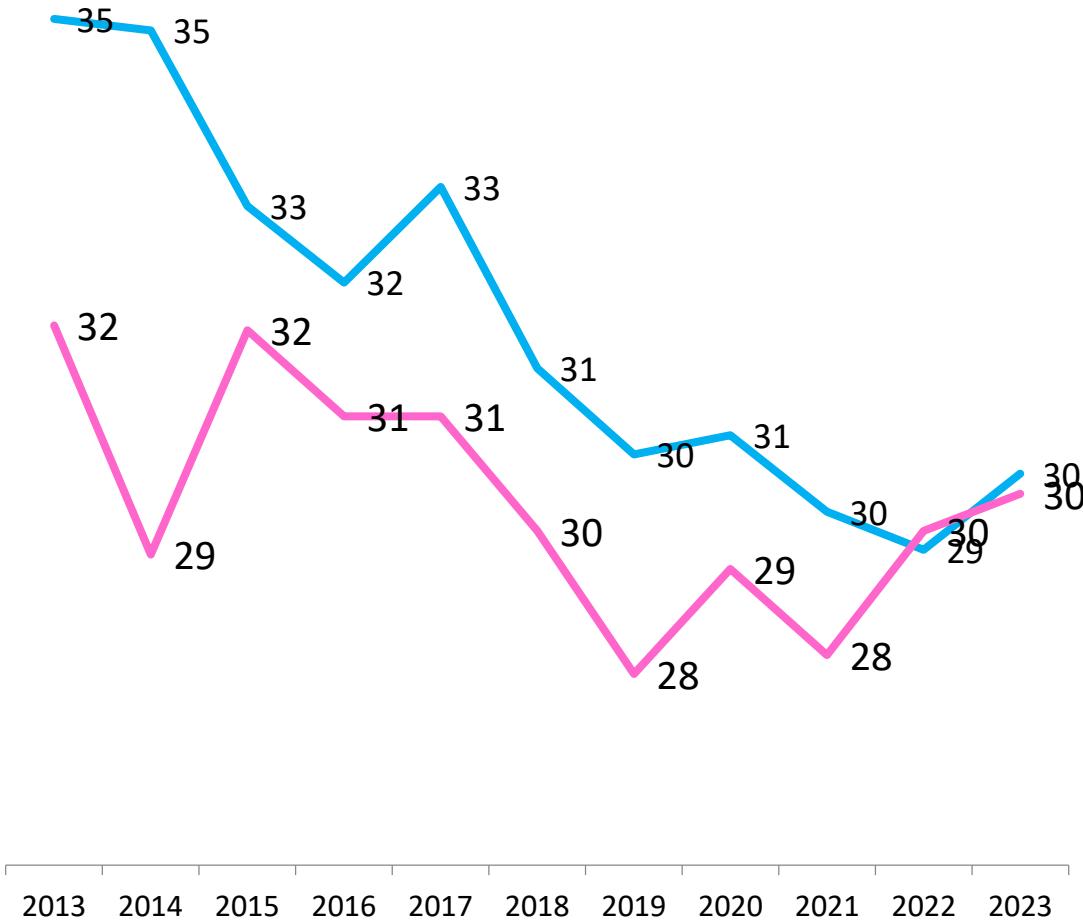
Dati settembre 2024

L'impatto sulla ricerca della tipizzazione estesa al reclutamento

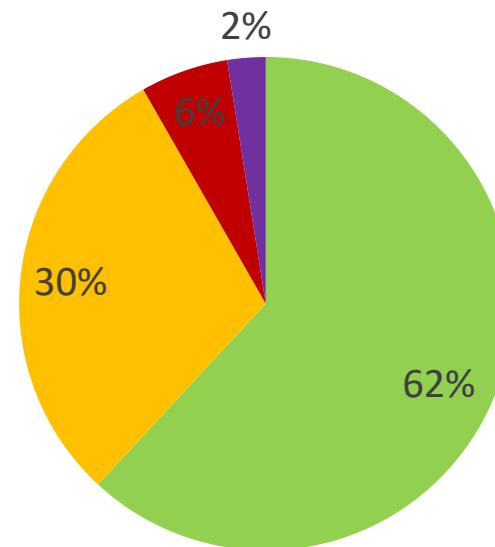
% pazienti per i quali è stato identificato
almeno un donatore $\geq 7/8$ al TC



L'età e genere del donatore



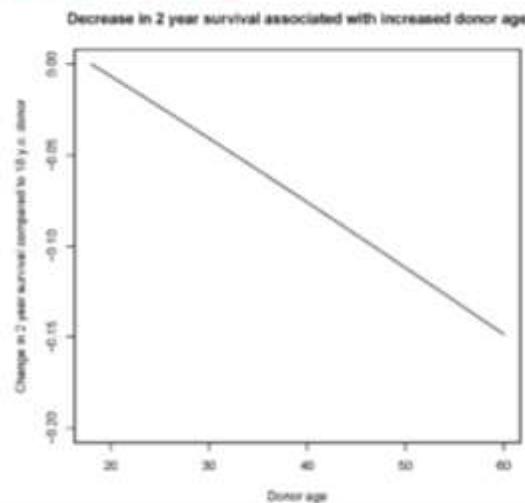
età media alla donazione



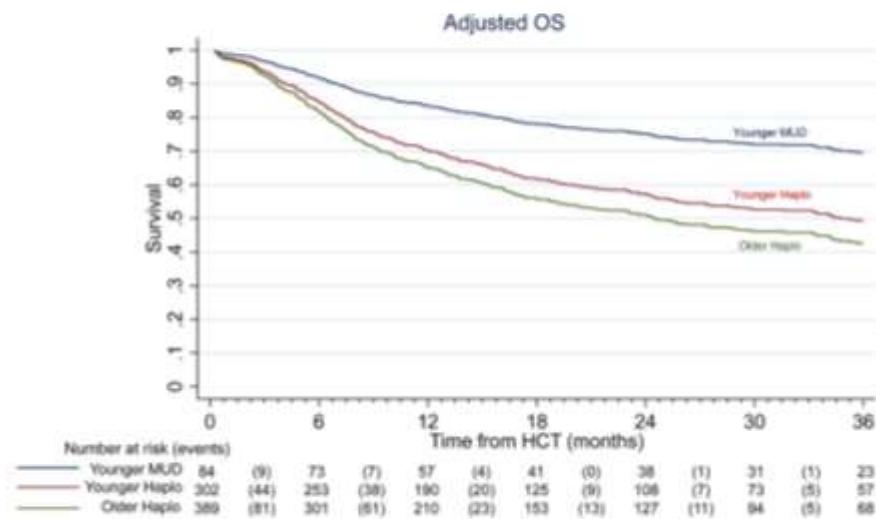
Donazioni IBMDR 2023

L'età del donatore

Younger unrelated and haplo donors result in better OS

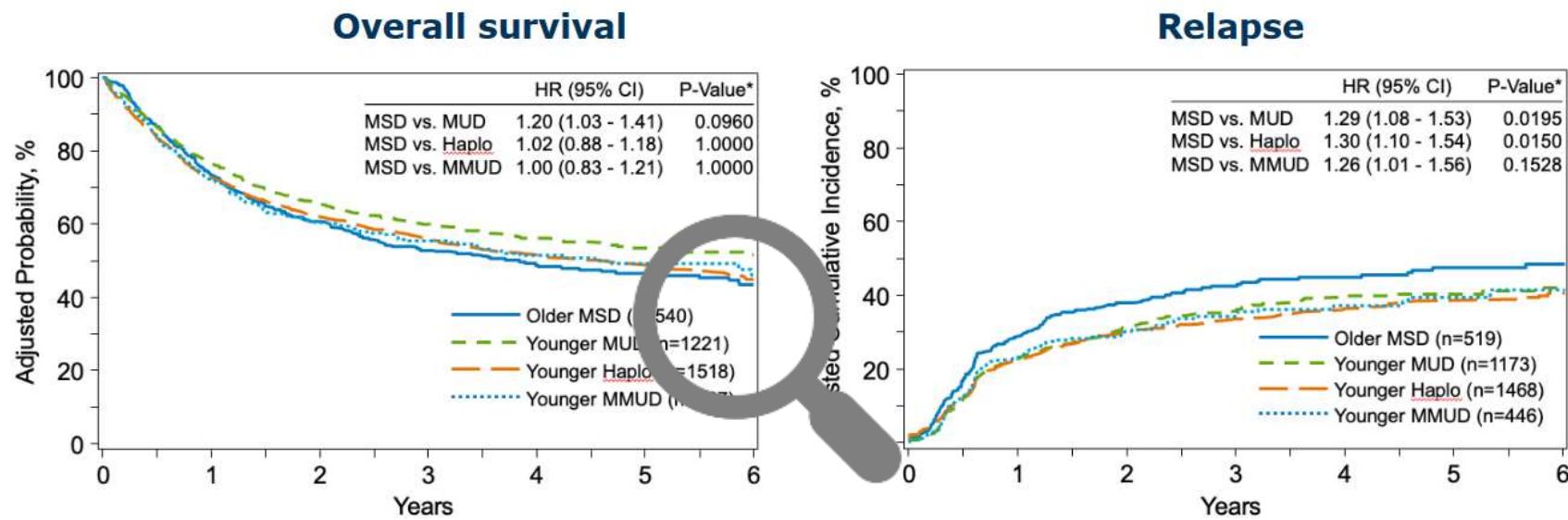


2-year survival is 3% better when an **unrelated donor** is 10 years younger, 7% with 20 years younger



L'età del donatore più importante dell'HLA ?

Donor age may be more important than HLA match or relationship



Nath et al., EBMT 2024

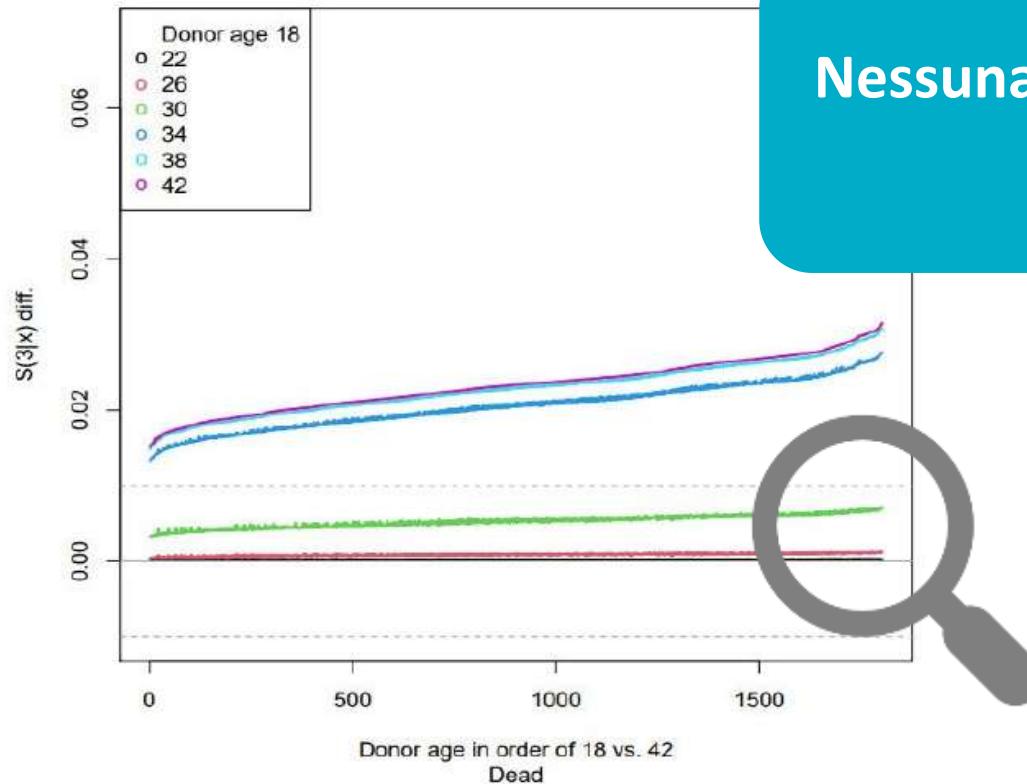
Younger unrelated donors may be preferable over HLA match in the PT Cy era: a study from the ALWP of the EBMT

Sanz et al, Blood 2024

Devo sempre considerare l'età del donatore?

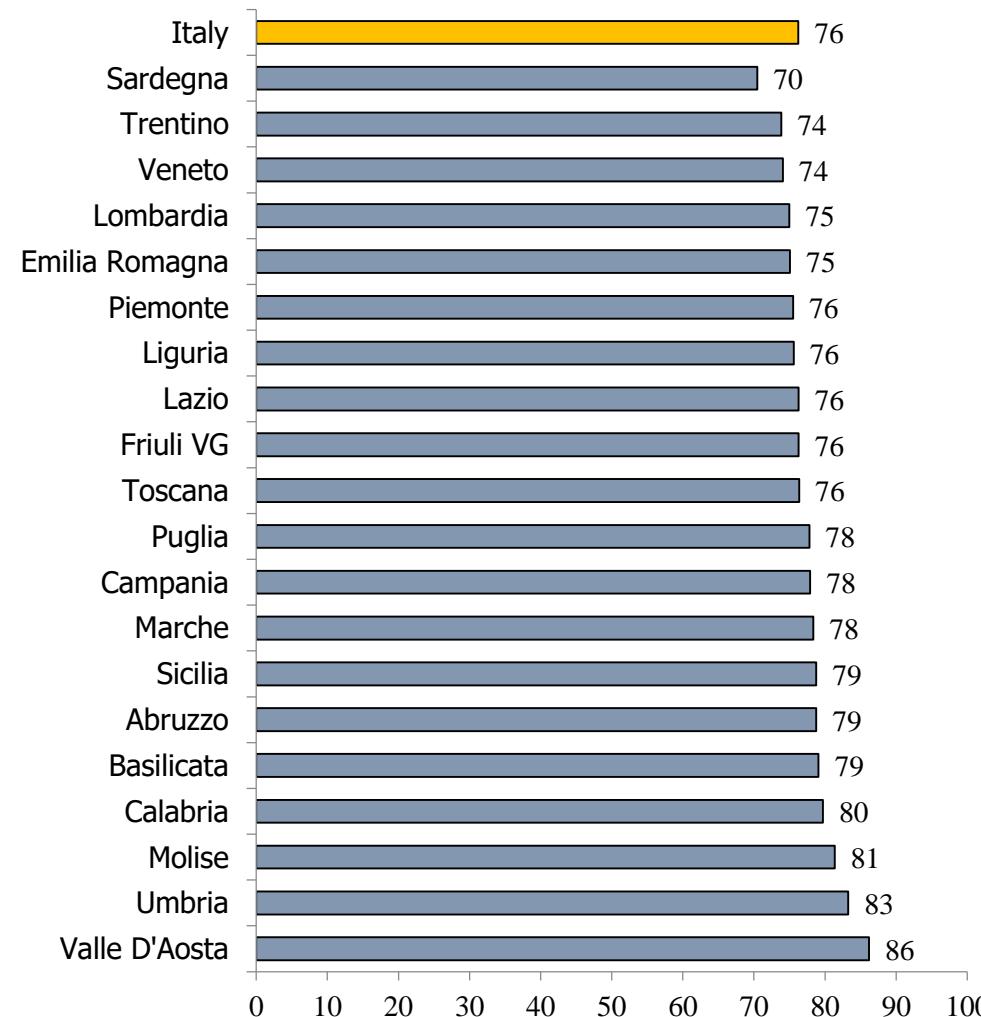
Is the Youngest Donor Always the Best Choice to Optimize Outcomes for Matched Unrelated Allogeneic Transplant? Improving Precision Using Novel Statistical Methodology

3554 ● blood® 2 NOVEMBER 2023 | VOLUME 142, NUMBER Supplement 1



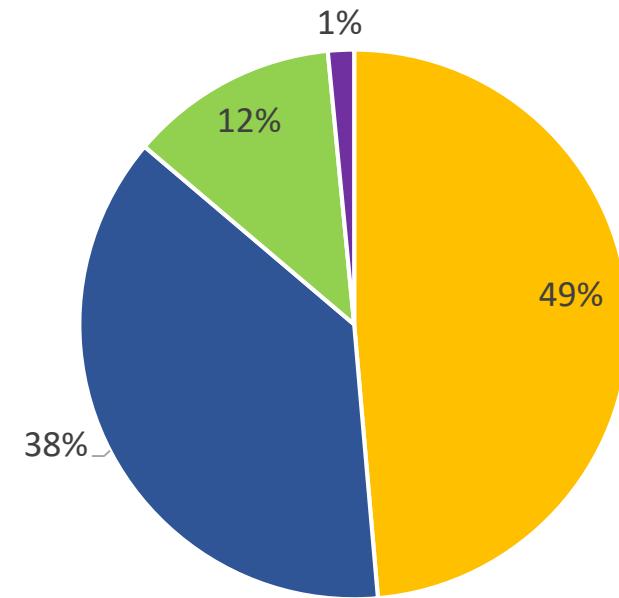
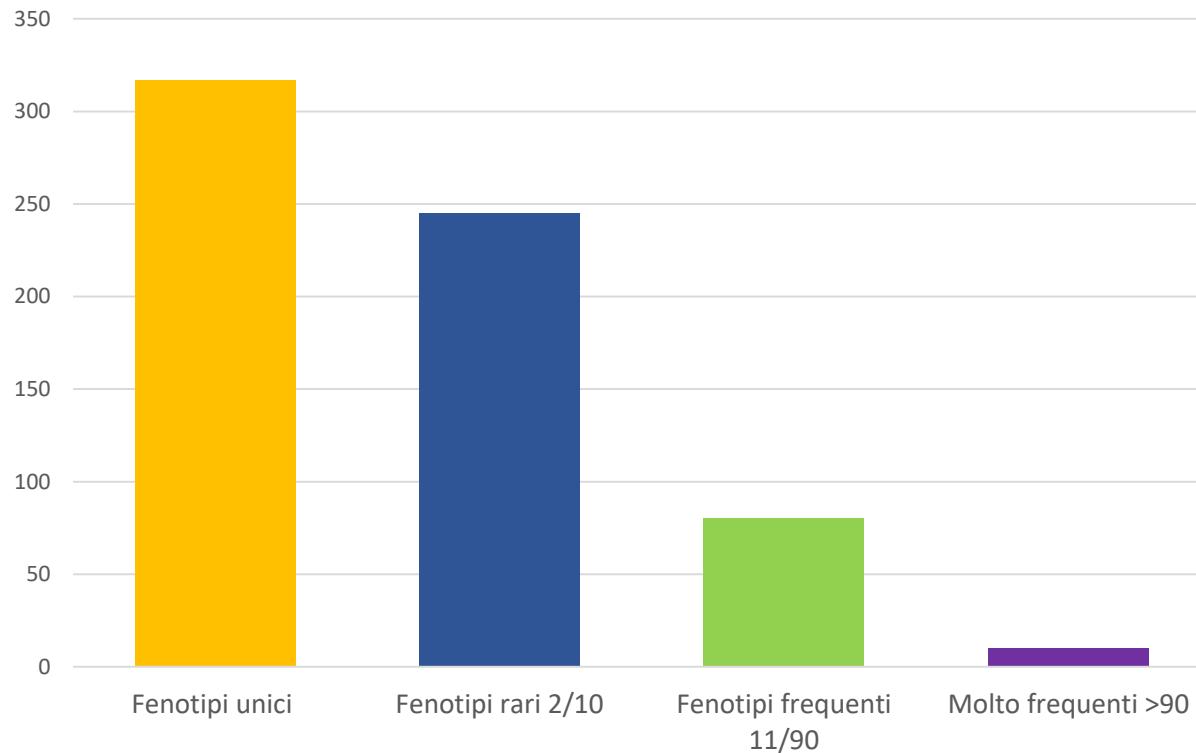
Rodney A. Sparapani, Martin J. Maiers, Stephen R. Spellman, Bronwen E. Shaw, Purushottam W. Laud, Steven M. Devine, Caitrin Bupp, Meilun He, Brent R. Logan, Blood, Volume 142, Supplement 1, 2023

Il fenotipo del donatore: meglio raro o frequente ?



Il fenotipo del donatore: meglio raro o frequente ?

Frequenze fenotipiche donatori



Sono stati considerati i fenotipi di 652 donatori IBMDR giunti a prima donazione 2023 e 2024 (31-agosto) paragonati con l'intero database IBMDR

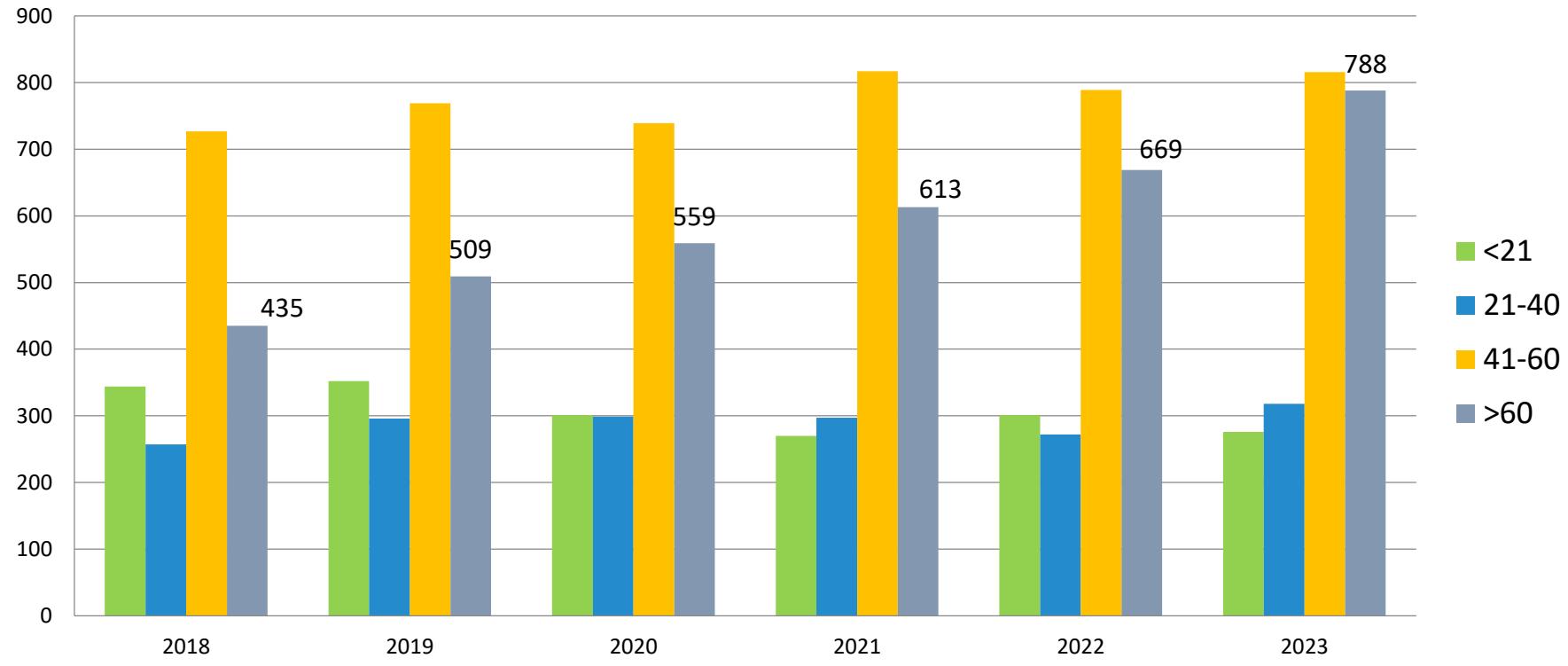
Cosa sta cambiando ...cosa è cambiato

- ✓ Il donatore
- ✓ Il ricevente



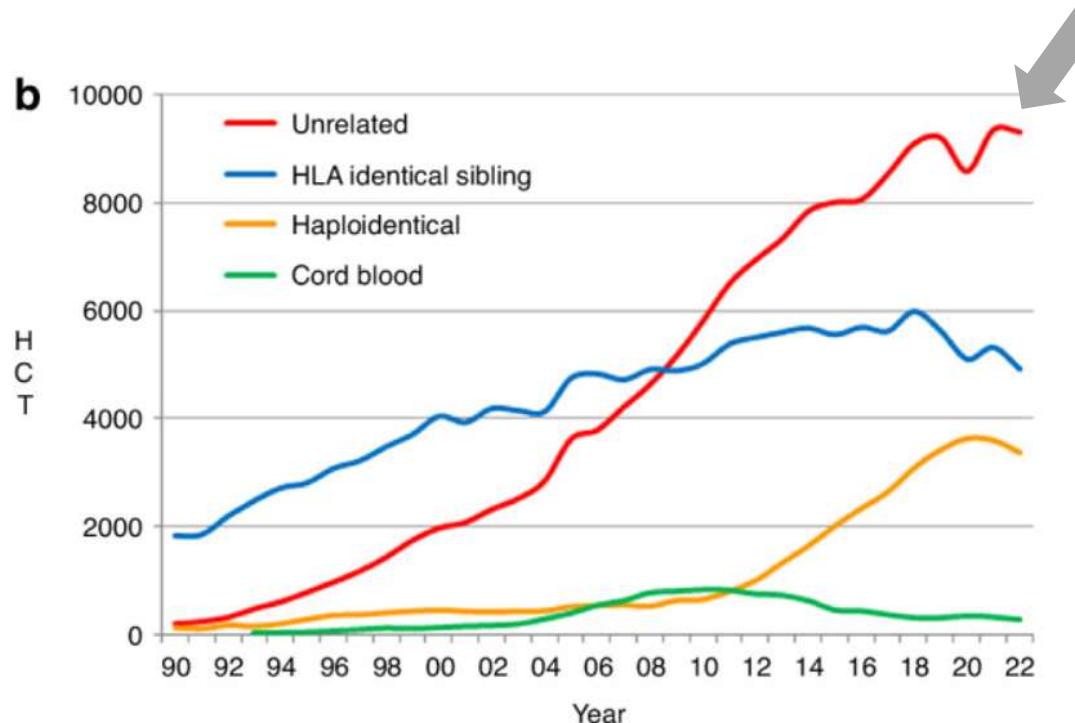
Cosa sta cambiando nei riceventi

Età all'attivazione - paz. nazionali



+81,1%
paz. >60 aa.
anni

Trend Tx allogenici in Europa

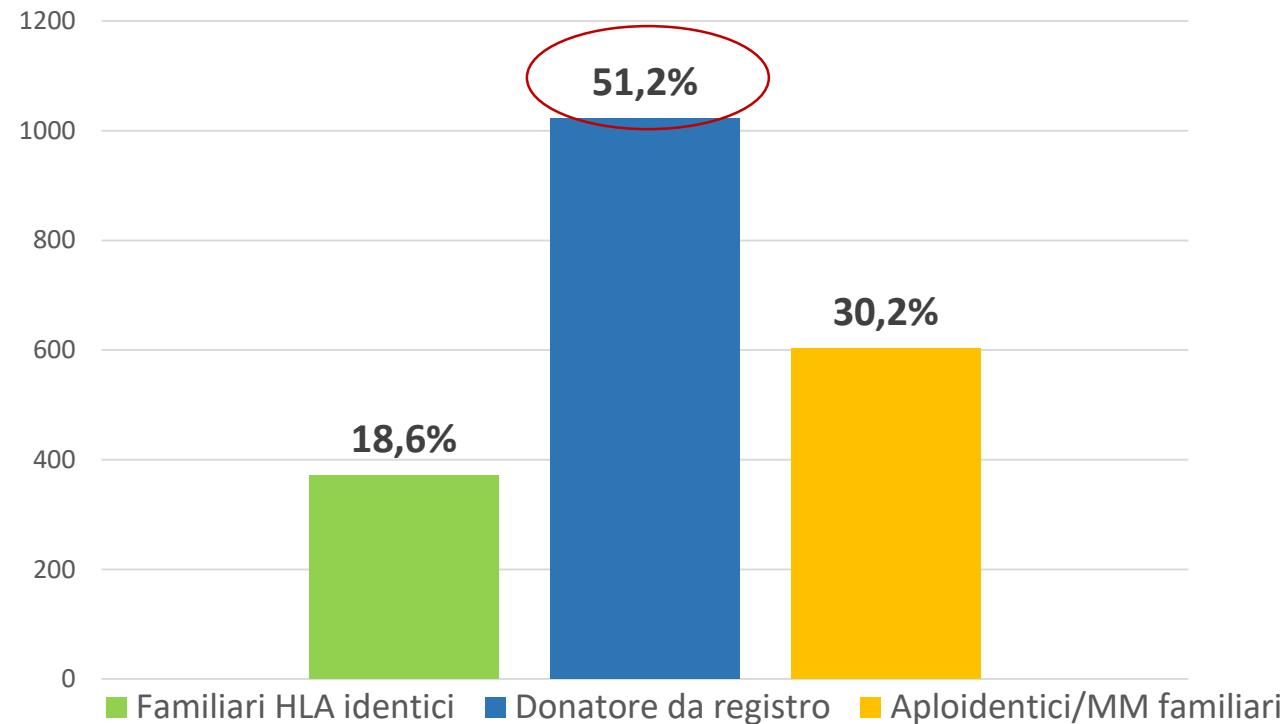


Absolute numbers of patients treated in the years 1990 to 2022.

Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, de la Cámara R, Glass B, Greco R, Hazenberg MD, Kalwak K, McLornan DP, Neven B, Perić Z, Risitano AM, Ruggeri A, Snowden JA, Sureda A. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2024 Jun;59(6):803-812. doi: 10.1038/s41409-024-02248-9. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38438647; PMCID: PMC11161408.

Trend Tx allogenici in Italia

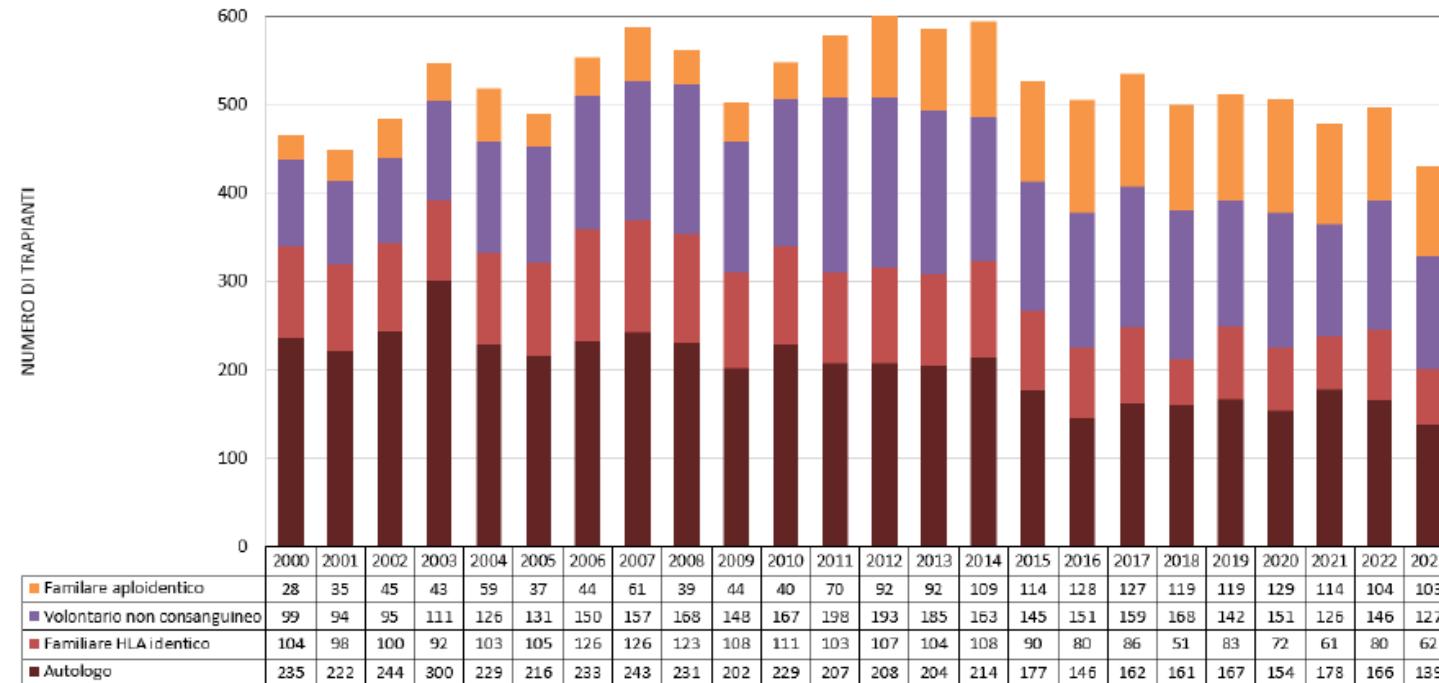
In Italia nel 2023 sono stati eseguiti dalla rete PT 1998 trapianti allogenici



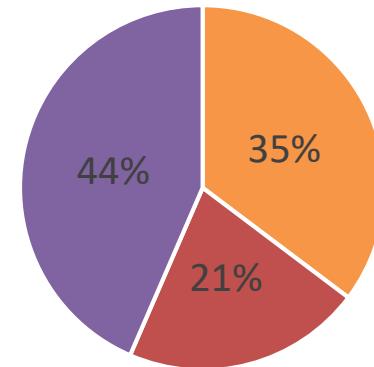
Trend Tx allogenici in paz. pediatrici in Italia



Numero e tipo di trapianti effettuati per anno nei Centri AIEOP



Tipo di donatore utilizzato nel Tx allogenico



■ aplo ■ HLA identico ■ MUD

Aprile 2024



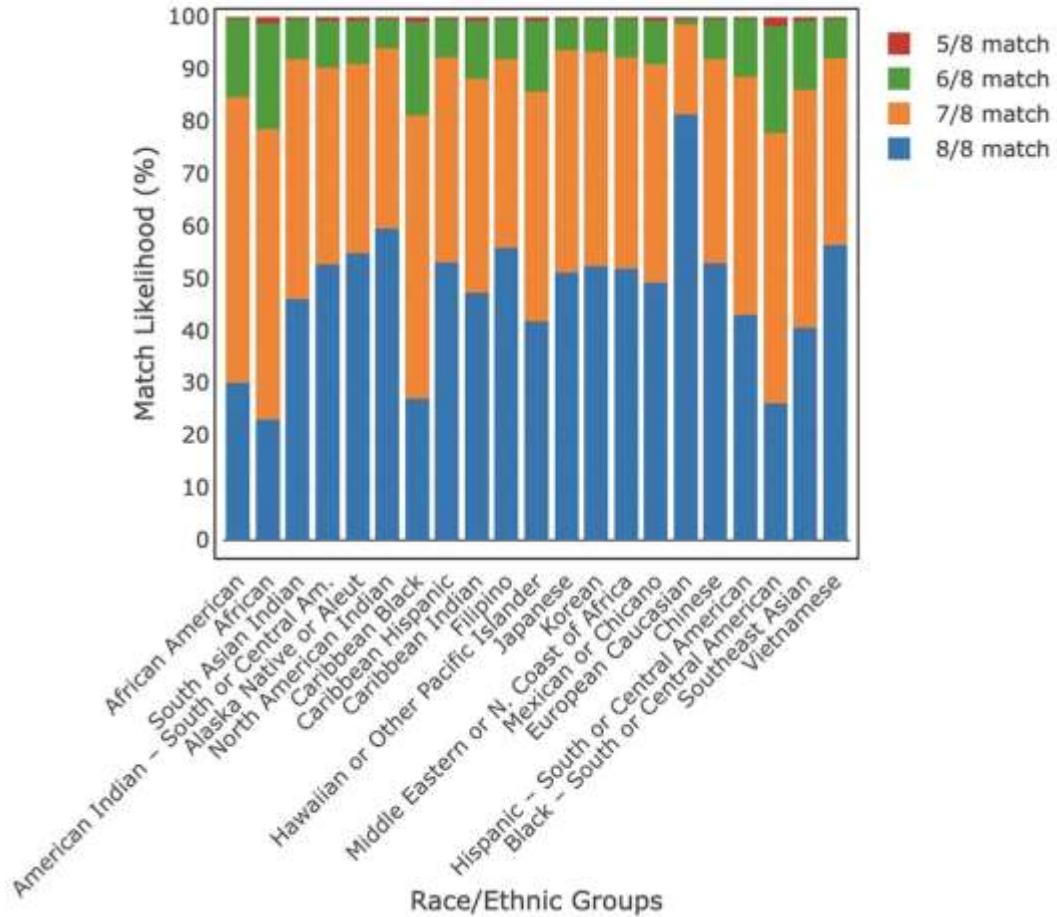
Trapianto allogenico: fonte di cellule staminali per anno

Cosa sta cambiando ...cosa è cambiato

- ✓ Il donatore
- ✓ Il ricevente
- ✓ La compatibilità



Controllo del Mismatched



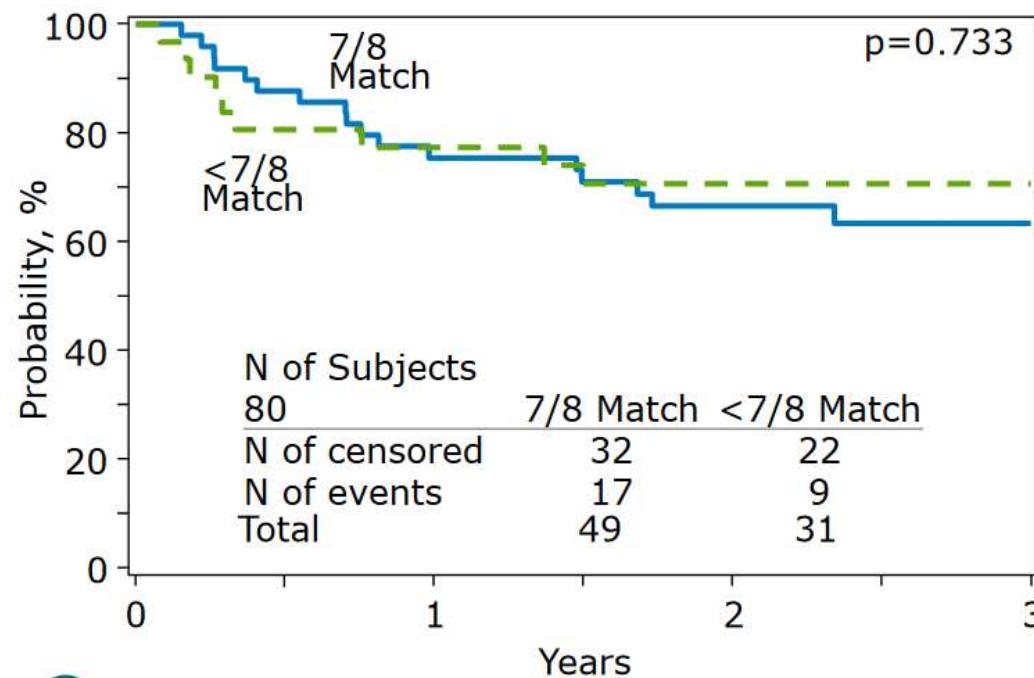
original reports

National Marrow Donor Program–Sponsored Multicenter, Phase II Trial of HLA-Mismatched Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide

Bronwen E. Shaw, MD, PhD¹; Antonio Martin Jimenez-Jimenez, MD, MS²; Linda J. Burns, MD¹; Brent R. Logan, PhD¹; Farhad Khimani, MD³; Brian C. Shaffer, MD⁴; Nirav N. Shah, MD⁵; Alisha Mussetter, BS⁶; Xiao-Ying Tang, MPH¹; John M. McCarty, MD⁷; Asif Alavi, MD⁸; Noshad Farhadfar, MD⁹; Katarzyna Jamieson, MD¹⁰; Nancy M. Hardy, MD¹¹; Hannah Choe, MD¹²; Richard F. Ambinder, MD, PhD¹²; Claudio Anasetti, MD¹³; Miguel-Angel Perales, MD¹⁴; Stephen R. Spellman, MBS¹⁵; Alan Howard, PhD⁶; Krishna V. Komanduri, MD²; Leo Luznik, MD¹³; Maxim Norkin, MD, PhD¹⁴; Joseph A. Pidala, MD, PhD¹²; Voravit Ratanatharathorn, MD⁹; Dennis L. Confer, MD⁶; Steven M. Devine, MD⁶; Mary M. Horowitz, MD, MS¹; and Javier Bolaños-Meade, MD¹³

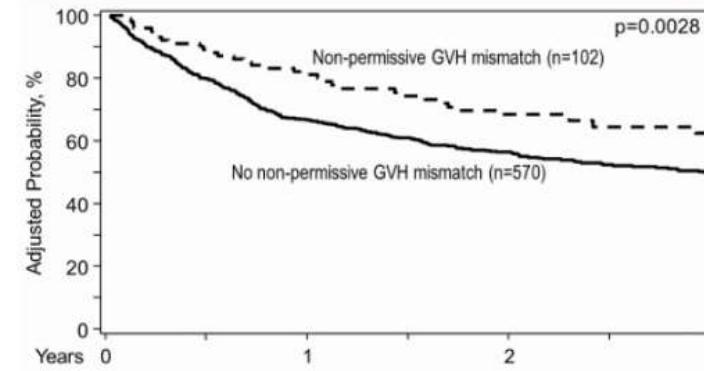
Controllo del Mismatched

Mismatched donor setting: more mismatch may be beneficial (or not matter)



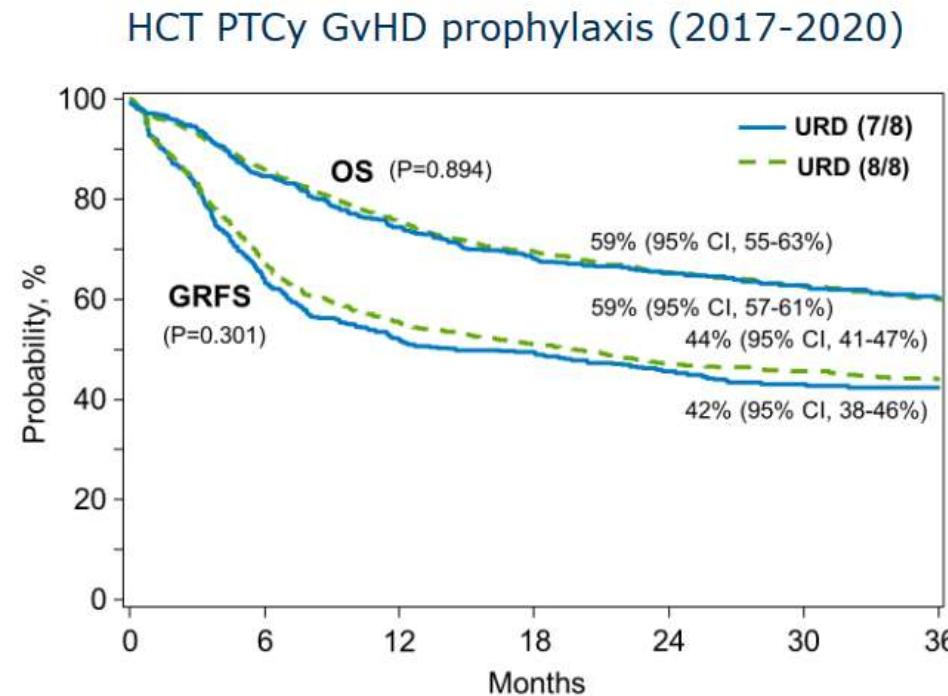
Retrospective cohort analysis
of 1,434 **haploididential**
donor PTCy HCT:
More mismatches = better OS

Overall Survival: DPB1 TCE matching



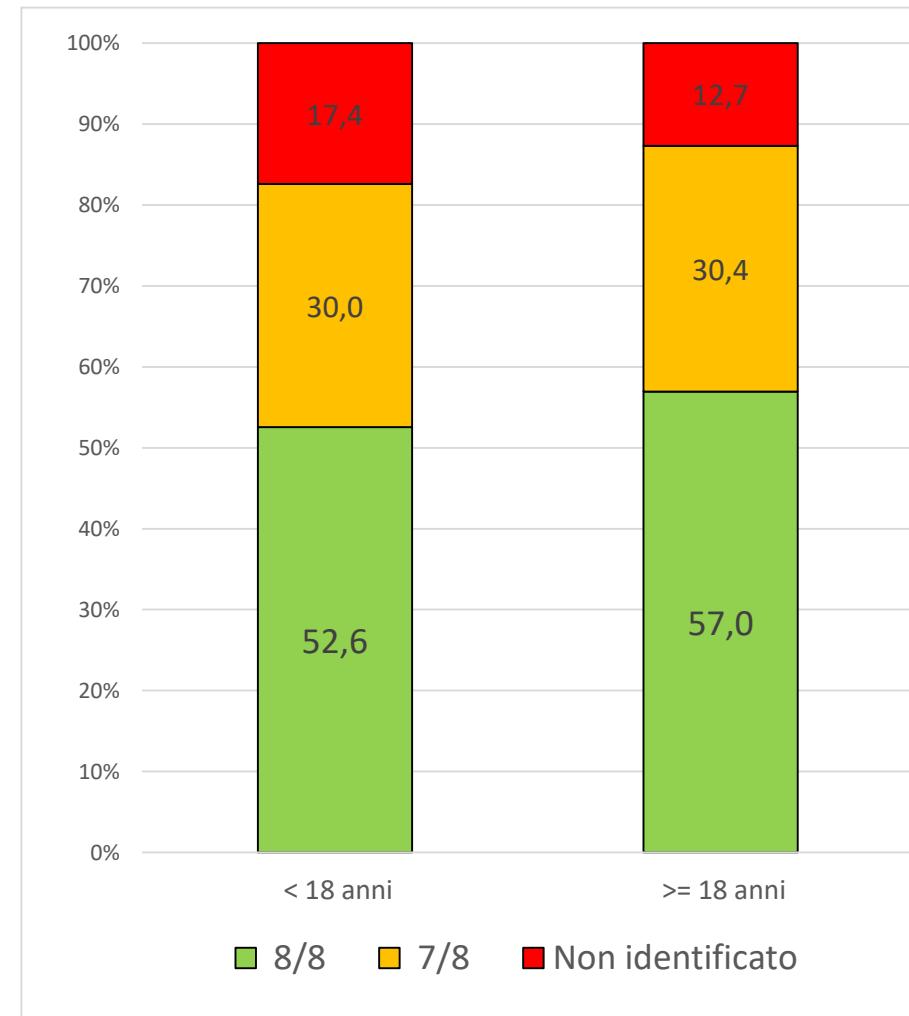
Controllo del Mismatched

Using PTCy outcomes for MUD or MMUD
may be the same



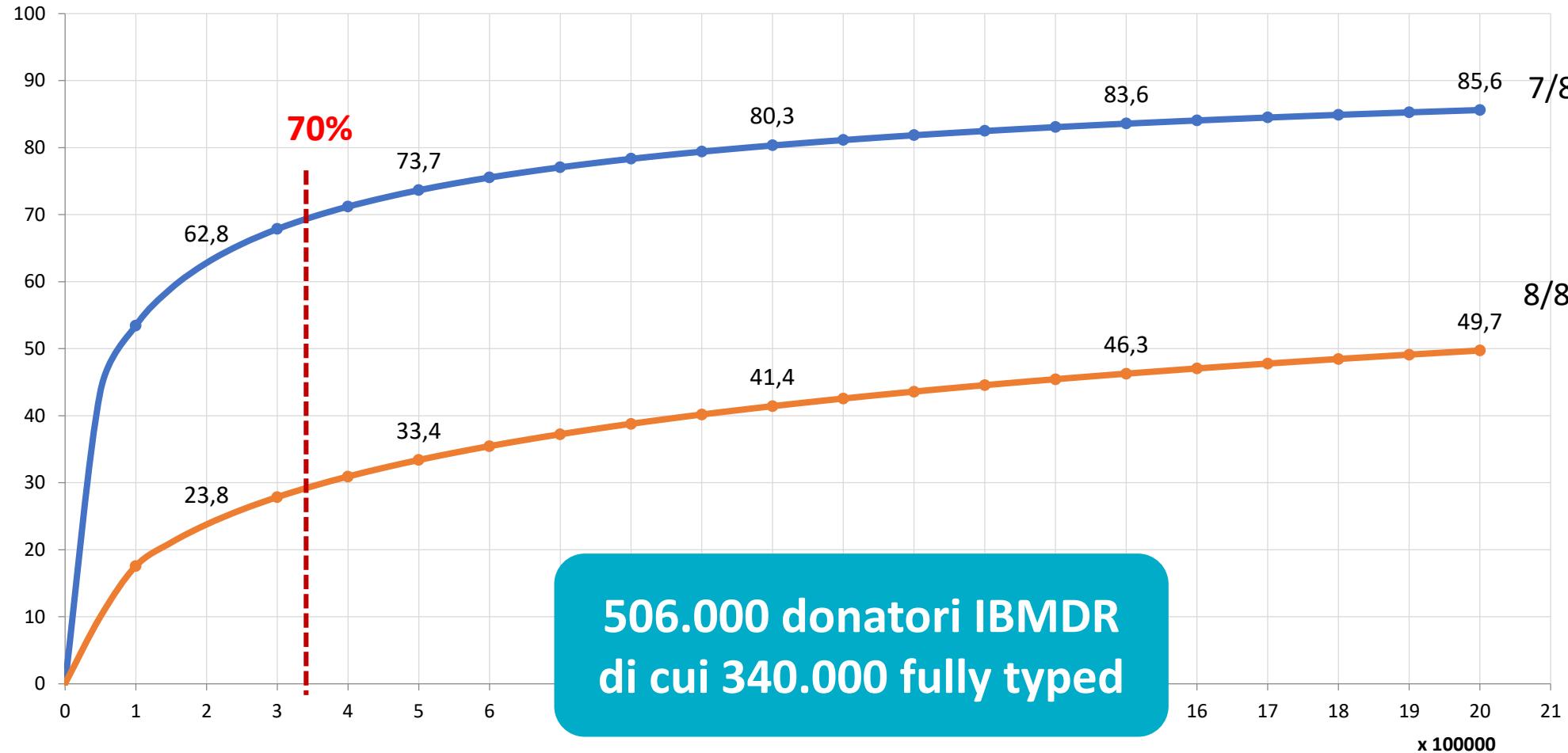
Cosa sta cambiando nella compatibilità

5023 pazienti con almeno un TC matched - 2022-2023 - 1° sem 2024



Probabilità per un paziente nazionale di trovare un MUD in Italia

Probabilità di identificare un donatore in un registro di dimensione N

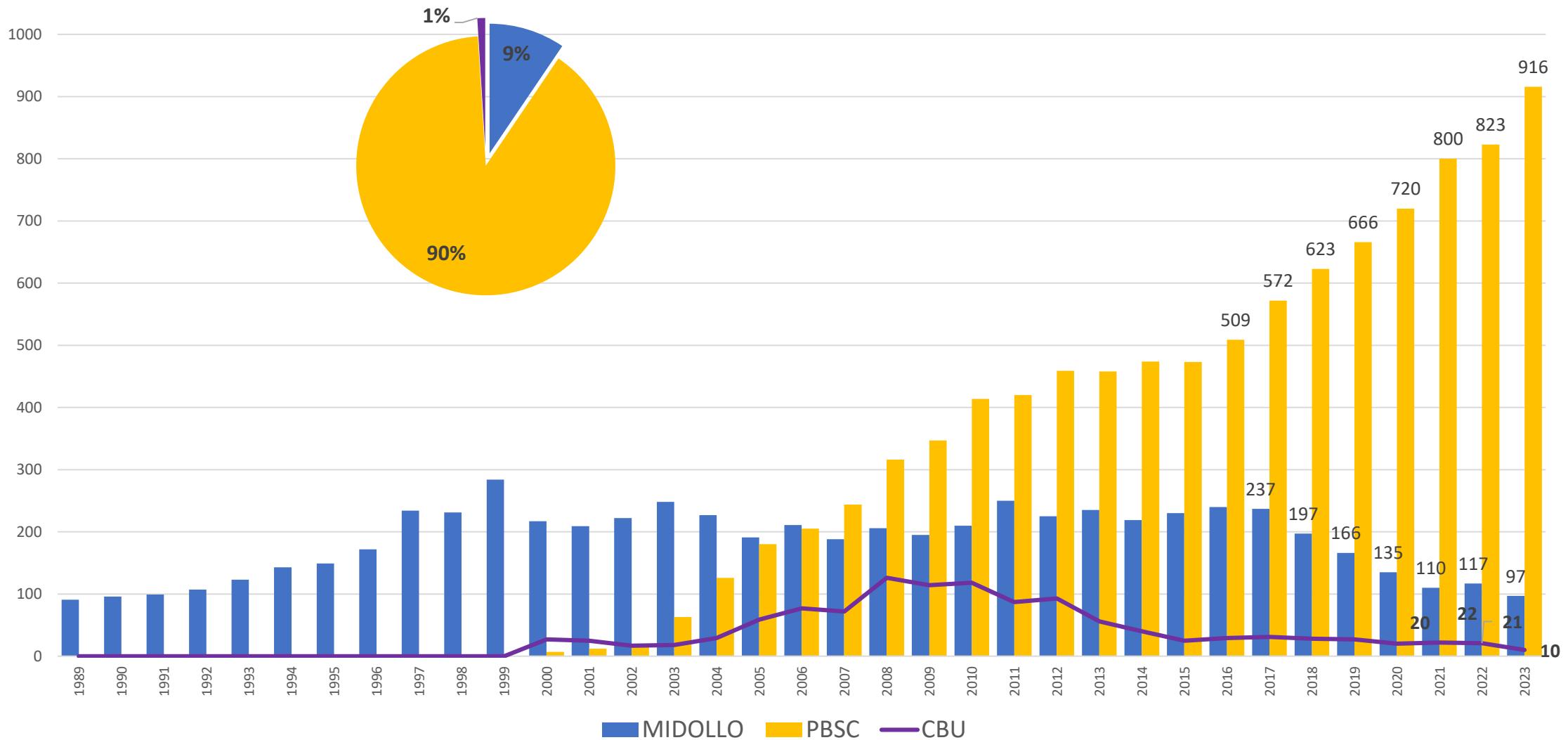


Cosa sta cambiando ...cosa è cambiato

- ✓ **Il donatore**
- ✓ **Il ricevente**
- ✓ **La compatibilità**
- ✓ **Il prodotto**



PBSC prodotto di prima scelta



Prodotto non solo finalizzato al trapianto

Standard IBMDR – versione XXV - agosto 2024

INDICE

- 0 Abbreviazioni
- 1 Cronistoria del programma
- 2 Generalità
- I REGISTRI
 - 3 I Registri Nazionali
 - 4 Il Registro Nazionale Italiano
 - 5 I Registri Regionali e Interregionali
- I POLI FUNZIONALI
 - 6 Poli Funzionali inseriti in Programmi Trapianto
 - 6.1 Unità Cliniche (CT): caratteristiche e norme
 - 6.2 Unità di Raccolta (CP): caratteristiche e norme
 - 6.3 Unità di Processazione (TE): caratteristiche e norme
 - 7 Centri Donatori (CD): caratteristiche e norme
 - 8 Poli di Reclutamento (PR): caratteristiche e norme
 - 9 Banche di Sangue Cordonale (BSC): caratteristiche e norme
 - 10 Laboratori di Istocompatibilità: caratteristiche
- IL DONATORE ADULTO
 - 11 Il reclutamento e iscrizione del donatore adulto di CSE
 - 12 Il richiamo del donatore successivo all'iscrizione
 - 13 Il richiamo del donatore per prima donazione di CSE
 - 14 Il richiamo del donatore per ulteriore donazione
 - 15 Il richiamo del donatore per donazione materiale biologico per terapia cellulare avanzata
 - 16 Il follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione
 - 17 Tutela e diritti del donatore

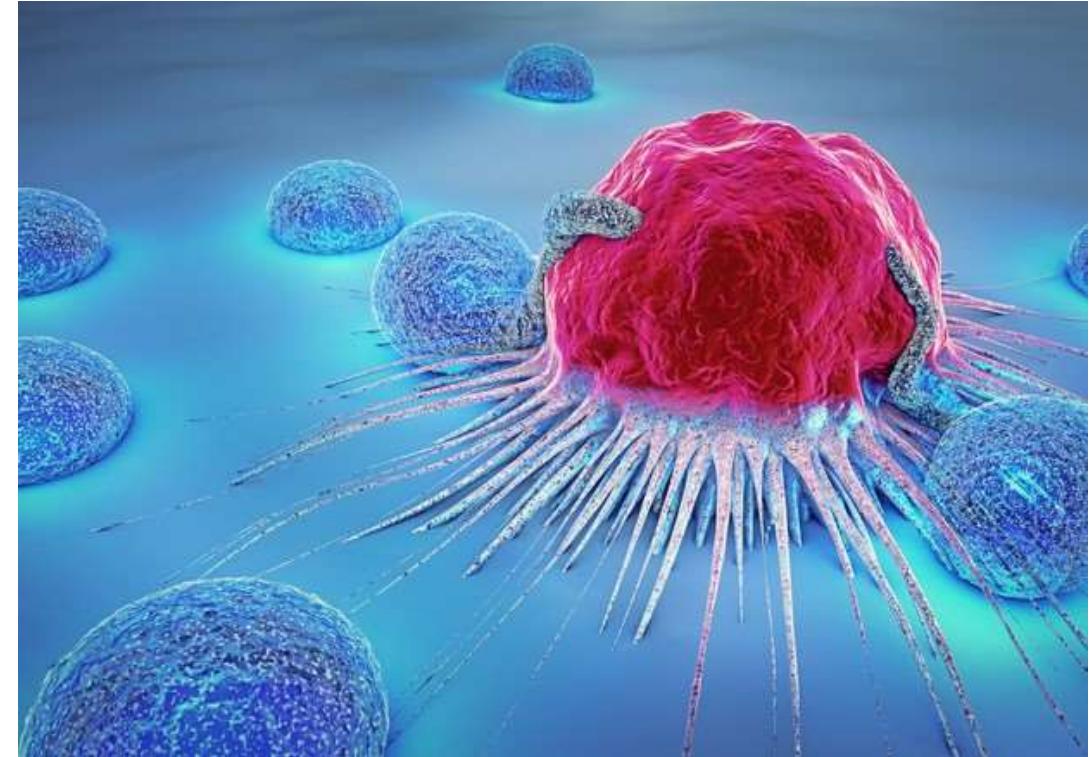
In conformità alle procedure previste dal GITMO per la gestione di ATMP generati da donatore non familiare, limitatamente al contesto del trapianto di CSE da non familiare, nella nuova versione degli Standard operativi IBMDR (è stato per la prima volta inserito un capitolo relativo a “Il richiamo del donatore per donazione materiale biologico per terapia cellulare avanzata”).

Prodotto non solo finalizzato al trapianto

Nello specifico è consentito richiedere:

- **sangue intero** (100 ml come massimo) o **frazione di staminoaferesi** se contestuale alla selezione del donatore per donazione di CSE finalizzata al trapianto;
- **sangue intero** (entro i 100 ml) o **linfociti** se successivi alla prima donazione e trascorsi almeno 30 giorni da questa.

Ovviamente è stato previsto uno specifico consenso per il donatore che deve essere rilasciato anche nel caso di utilizzo - con finalità ATMP - di suo materiale biologico già donato e crioconservato presso il programma trapianto.



Prodotto « off the shell».....da vivente

Providing even faster help to patients with **Adult Donor Cryopreserved Units (ADCUs)**

...These ADCUs are derived from peripheral hematopoietic stem cells from unrelated volunteer adult donors who are already in the collection process for a specific patient (directed donation).



Due to the donor algorithm we expect that the cell yield will be **significantly exceed the requested cell count** and thus be enough for two products.



03 | DONOR SELECTION AND ALGORITHM

Donor Algorithm

- Gender
 - Male and female
- Age
 - male ≤ 40 years
 - female ≤ 30 years
- Donor's Weight
 - male ≥ 70 kg
 - female ≥ 60 kg
- Weight difference between donor and intended recipient
- HLA-type
 - frequency 1 - 20.000, 5-loci high resolution
- No donor exclusion criteria/ no special TC acceptance
 - For German donors according to guidelines of BÄK and approvals according to §25 AMG (Medicinal Product Act)



Donors with common genotypes are included and might be selected for donating an ADCU.

Prodotto « off the shell».....da don. deceduto

Characterization and Function of Cryopreserved Bone Marrow from Deceased Organ Donors: A Potential Viable Alternative Graft Source

Johnstone BH, et al. Characterization and Function of Cryopreserved Bone Marrow from Deceased Organ Donors: A Potential Viable Alternative Graft Source. Transplant Cell Ther. 2023

 Ossium Health®

Company ▾ Platform Pipeline Products ▾ Partners Careers

Life-Saving Stem Cells

Our therapeutics platform is built on our bone marrow bank, a first-of-its-kind solution for processing, banking, and deploying bone marrow-derived cell therapies at industrial scale.



HPC, Marrow

Cryopreserved whole bone marrow derived from organ donor vertebral bodies using Ossium's proprietary processing methods, contains Hematopoietic Progenitor Cells (HPCs).

INFORMATION FOR PHYSICIANS

Un paziente affetto da leucemia riceve il primo trapianto di midollo osseo da un donatore di organi deceduto

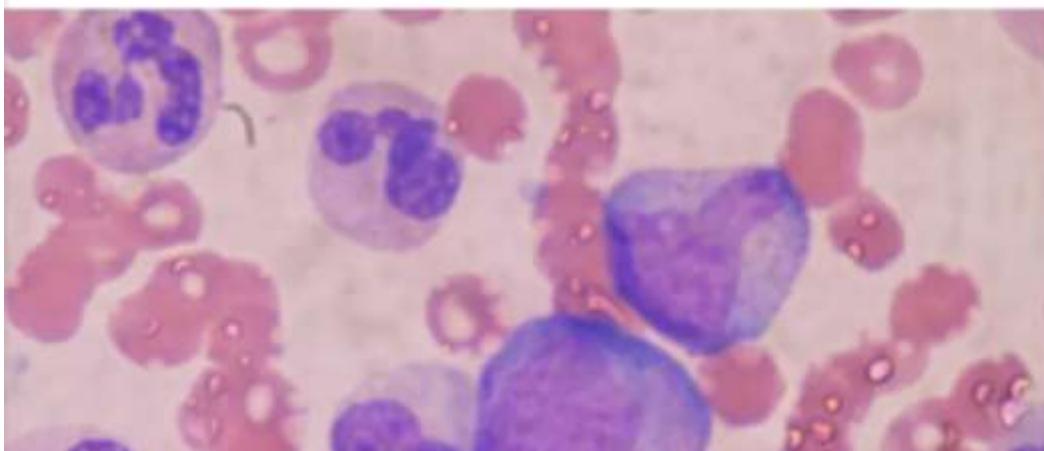
By Giuseppe Manunta - 17 Settembre 2024



Prodotto « off the shell».....da IPS

Ottenute cellule staminali del sangue gemelle di quelle umane

Test sui topi, aprono a cure per la leucemia



Article

<https://doi.org/10.1038/s41587-024-02360-7>

Long-term engrafting multilineage hematopoietic cells differentiated from human induced pluripotent stem cells

Received: 14 May 2023

Accepted: 20 July 2024

Published online: 02 September 2024

Check for updates

Elizabeth S. Ng , Gulcan Sarila^{1,2,3,12}, Jacky Y. Li^{1,2,3,12},
Hasindu S. Edirisinghe^{1,2}, Ritika Saxena , Shicheng Sun ,
Freya F. Bruveris^{1,2,3}, Tanya Labonne^{1,3}, Nerida Sleefs^{1,3}, Alexander Maytum^{1,3,4},
Raymond Y. Yow^{1,3}, Chantelle Inguanti^{1,3}, Ali Motazedian^{1,5,6},
Vincenzo Calvanese^{7,8}, Sandra Capellera-Garcia , Feiyang Ma ,
Hieu T. Nim^{1,2,3,10}, Mirana Ramialison , Constanze Bonifer^{1,3,4},
Hanna K. A. Mikkola^{7,8}, Edouard G. Stanley & Andrew G. Elefanty

Hematopoietic stem cells (HSCs) derived from human induced pluripotent stem cells (iPS cells) have important biomedical applications. We identified differentiation conditions that generate HSCs defined by robust long-term multilineage engraftment in immune-deficient NOD.B6.*Prkdc*^{scid}/*Il2rg*^{tm1Wjl/Sz}/*Kit*^{W41/W41} mice. We guided differentiating iPS cells, as embryoid bodies in a defined culture medium supplemented with retinyl acetate, through HOXA-patterned mesoderm to hemogenic endothelium specified by bone morphogenetic protein 4 and vascular endothelial growth factor (VEGF). Removal of VEGF facilitated an efficient endothelial-to-hematopoietic transition, evidenced by release into the culture medium of CD34⁺ blood cells, which were cryopreserved. Intravenous transplantation of two million thawed CD34⁺ cells differentiated from four independent iPS cell lines produced multilineage bone marrow engraftment in 25–50% of

A panoramic photograph of Mount Vesuvius, the active volcano in the Bay of Naples, Italy. The mountain's dark, craggy peak rises prominently against a clear blue sky. In the foreground, a calm sea is dotted with a small, colorful wooden boat. A large, grey cargo ship is visible on the right side of the frame. On the far left, industrial structures and cranes of a port are visible across the water. A long, low wall made of large, light-colored rocks runs across the middle ground.

Grazie