



# Pegfilgrastim associé à la chimiothérapie pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre des lymphomes : étude rétrospective comparative en Aquitaine de 2006 à 2018

Baptiste Pérard

## ► To cite this version:

Baptiste Pérard. Pegfilgrastim associé à la chimiothérapie pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre des lymphomes : étude rétrospective comparative en Aquitaine de 2006 à 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02495887

HAL Id: dumas-02495887

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495887>

Submitted on 2 Mar 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**

**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

Thèse N° 3165

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DISCIPLINE : HEMATOLOGIE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 Octobre 2019 par

**Baptiste PERARD**

Né le 19 septembre 1989 à Reims

**Pegfilgrastim associé à la chimiothérapie pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre des lymphomes :**

**Etude rétrospective comparative en Aquitaine de 2006 à 2018.**

Directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur BOUABDALLAH Kamal**

Jury

**Monsieur le Professeur MILPIED Noël, président**

**Monsieur le Professeur CHABANNON Christian, juge et rapporteur**

**Monsieur le Professeur BOIRON Jean-Michel, juge**

**Monsieur le Docteur THEVENOT Florian, juge**

*Je dédie ce travail à ma famille,*

*A ceux d'en haut, pour les petits cailloux jetés qui pavent mon chemin*

*A ceux d'ici, qui me soutiennent affectueusement depuis mes premiers pas*

*A ceux qui arrivent, avec leurs rires, qui me forceront à aller plus loin.*

**Remerciements :**

**Au président du Jury,**

Monsieur le professeur Noël MILPIED,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre enseignement au cours de mon internat a été précieux, que ce soit l'enseignement de l'hématologie mais aussi des valeurs qui font la noblesse de la médecine.

Je vous remercie pour la patience et la compréhension que vous avez eues à mon égard. Merci pour les visites hebdomadaires au secteur stérile, c'était pour moi un privilège.

C'est avec plaisir que je suis arrivé il y a cinq ans.

C'est déjà avec nostalgie que je vous quitte aujourd'hui.

## **Aux membres du Jury**

Monsieur le professeur Jean-Michel BOIRON,

Je suis très touché que vous ayez accepté de juger mon travail. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le docteur Florian THEVENOT,

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. J'ai pu bénéficier de votre pédagogie, votre enthousiasme large pour la médecine et de votre disponibilité à toute épreuve. Merci de juger mon travail. Encore merci Florian.

## **Au rapporteur**

Monsieur le professeur Christian CHABANNON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de mon travail. C'est pour moi un immense honneur de vous avoir également dans ce jury. Je tiens à vous exprimer mon profond respect et ma gratitude. Merci d'avoir fait le déplacement pour ce jour, et de mettre à disposition votre expertise dans le domaine de la thérapie cellulaire pour juger et améliorer ce travail.

## **A mon directeur de thèse,**

Monsieur le docteur Krimo BOUABDALLAH,

Je tiens à te remercier tout spécialement pour m'avoir proposé ce sujet, m'avoir encadré sur sa réalisation, m'avoir laissé l'autonomie nécessaire et avoir su être disponible quand j'en avais besoin.

Ce fut un plaisir de réaliser ce travail avec toi.

C'est un honneur de t'avoir dans mon jury de thèse.

## **Je tiens à remercier toutes les personnes m'ayant permis de réaliser ce travail :**

A l'équipe du centre de santé de l'EFS Aquitaine, pour leur bienveillance, leurs sourires et leur accueil. Un grand merci à Florian THEVENOT et Txomin CABANTOUS pour leur pédagogie et disponibilité. Merci à Florian pour ta confiance et ton aide.

A l'équipe de thérapie cellulaire au sein de l'EFS Aquitaine pour leur accueil chaleureux en 2016, pour leur enseignement, leur pédagogie et leur confiance. Merci également pour leur soutien lors de la réalisation de ce travail.

A Xavier LAFARGE et à Bernard DAZEY pour m'avoir donné carte blanche que ce soit en 2016 mais aussi lors de la réalisation de ce travail.

A Krimo BOUABDALLAH, Fontanet BIJOU et Mathieu SAUVEZIE qui ont initié ce projet et qui me l'ont confié.

Aux secrétaires d'Hématologie Clinique du CHU Bordeaux pour leur soutien.

A Anne BANOS pour m'avoir ouvert les portes de son service d'Hématologie Clinique à Bayonne et aux secrétaires du service pour leur aide précieuse.

A Nicolas LECHEVALIER sans qui ce travail ne serait encore qu'à l'état d'érythroblaste. Merci pour ton aide constante, ton oreille bienveillante. Sans oublier la pédagogie, la passion de l'hématologie que ce soit en cytologie ou sur CMF... Merci Maître !

A Romain GRIFFIER pour la réalisation de l'analyse statistique de ce travail, son efficacité et sa rapidité.

## **Aux rencontres professionnelles qui ont suscité mon admiration et qui m'ont confirmé dans ma vocation :**

Au professeur Eduardo TICONA et au docteur Marcos NAVINCOPA, pour votre pédagogie. Ce fut un honneur d'assister à vos enseignements. Vous avez toute ma gratitude.

Aux professeurs FEUGIER et BENE, qui m'ont donné envie de devenir hématologue lors de mon externat.

A Stéphane VIGOUROUX et Catherine MOHR, pour votre encadrement, votre enseignement et votre confiance dès mon arrivée dans le service

Aux Professeurs Gerald MARIT et Arnaud PIGNEUX et docteurs A.LASCAUX, S.DIMICOLI-SALAZAR, T.LEGUAY, R.TABRIZI, M-S.DILHUYDY, docteur P-Y.DUMAS, docteur C.HULIN, docteur L.CLEMENT qui participent (ou ont participé) depuis 5 ans à ma formation d'hématologue.

A Claire CALMETTES, Edouard FORCADE, François-Xavier GROS, Carmen BOTELLA-GARCIA, Gaëlle LABOURE et Jeremy DELAGE permettant d'associer hématologie et convivialité.

Aux médecins du service de réanimation de Bayonne pour vos mots doux à l'oreille lorsque j'étais à la recherche de Sainte glotte, à la quête de la patience du cathéter artériel radial. Merci pour les aventures !

A Anne BANOS, Julie GAY, Claudie CAPDEPUY et Carla ARAUJO pour votre accueil chaleureux et votre enseignement au sein du service d'Hématologie à Bayonne.

A l'équipe du laboratoire d'Hématologie et de Cytogénétique de l'hôpital Haut Lévêque, plus particulièrement E. KLEIN, A. BIDET, J-P. VIAL, C. MOUTON et C. JAMES pour leur accueil, leur enseignement et leur confiance.

A l'équipe Inserm u1035 dirigé par Zoran Ivanovic, et particulièrement à Philippe BRUNET-DE-LA GRANGE et Margaux MOMBLED pour leur accueil chaleureux au sein de leur laboratoire.

A l'équipe du G6, haute en couleurs, toujours présente en cas de coup dur, toujours présente tout court. Merci pour votre bonne humeur, votre soutien quotidien de près ou de loin et vos enseignements. Merci à tous pour les recherches de microsporidioses. Merci tout particulièrement à Sarah, pour tes remarques très souvent pertinentes, ta sobriété, ton humour et ton soutien.

A Judith et à l'équipe du G1 pour cet été un peu rock and roll. C'était pour moi un plaisir de travailler avec vous.

Aux équipes de nuit du bâtiment Magendie, pour avoir su rendre si agréable ces gardes.

Au service d'oncologie de Bayonne, pour votre soutien sans faille sur ce dernier semestre. Merci à Anne SEVILLA pour ton humanité et ton sourire, Merci à Louis FRANCOIS pour être si présent, disponible et compréhensif. Merci à Jean-Philippe DUTIN pour ta confiance. Merci à l'ensemble de l'équipe pour votre soutien et votre attention.

Aux patients qui m'accordent leur confiance.

Merci particulièrement à Mme C. M. pour m'avoir appris depuis son lit l'essence même de la médecine, au-delà des connaissances, au-delà de la responsabilité, c'est le soin et cette relation qui est primordiale. Cette rencontre a été fondamentale dans ma pratique professionnelle. Ce fut un honneur de vous accompagner.

## A mes amis,

A Marthe, de l'Arche Perdue au Brunch à Bordeaux, avec un détour à Rimini, pris en flag' pendant un bain de minuit, prendre un aller simple pour Brasov, frôler la mort par congélation dans les Pyrénées, voir le lever du soleil sur Berlin, nager pas loin de port Coton par 13°C, jouer au poker à Cuzco et puis finalement prendre simplement un café place Stan.

Merci également à la famille Jannot qui m'a accueilli les bras ouverts à chaque fois. Merci tout particulièrement à Loulou pour les chocolats chauds à Paris, et à Maud pour l'apaisement.

Merci à Alex de prendre soin de Martita et de la rendre si heureuse (tous en slip dans la piscine !).

A Octavio, que la vie a placé sur mon chemin et vice-versa. C'est un plaisir et un honneur de te connaître ! Merci pour cette amitié.

A Chips, pour les dimanches sushi-champagne, la simplicité de vivre en coloc avec toi, pour ta discréetion et ton amitié. A Cécile pour le bonheur que tu lui apportes.

A Manon Schutte, pour les petits B-B en Chine, parce que t'es une amie trois étoiles ! Merci à ND du perpétuel secours pour tout ce que nous avons réalisé ensemble.

A Florence, pour le Rancho, pour MarioKart, pour les pintes, pour la plage, pour ton petit rire.

A Lisa, Vincent, Anne, Mickael, Pauline, Nico, Sophie, Vicky et Julie depuis notre arrivée à Bordeaux jusqu'à aujourd'hui vous étiez là à mes côtés, merci beaucoup pour tout ces moments passés ensemble !

A Jeanne, Aurore et Geof, chanter Céline Dion, aux après midi farniente, râler, être maladroit, sortir d'une voiture en marche et perdre nos plans, me faire râler mais au final ne rien regretter.

A Maiana et Charlotte, pour les huîtres à Hossegor et tout ce qui nous reste encore à faire ensemble.

A Margaux et Barbara, depuis l'internat en passant par Paul's place. Merci pour tous ces moments précieux bien que trop rares. A bientôt.

A Mario et Claire Mo, deux troublions plein d'humour, le sang chaud dans les veines, la vie car il n'y en a qu'une, et votre sensibilité qui me plait toujours autant, même à 30 ans.

A Mamie (Laura), l'aide précieuse pendant ces premières années. Ton amitié ensuite. Tu m'as fait comprendre le sens des priorités et l'importance de se poser les bonnes questions aux bons moments.

A Florian, qui répond toujours présent depuis la maternelle !

A Mathilde, parce que c'est peut être la mère de quelqu'un ! Et pour toutes ces marades.

Au Jumelage Varennes-Petershausen, pour toutes ces rencontres formidables quelque soit la nationalité. Toutes ces amitiés sont précieuses. Merci tout particulièrement aux familles Scherer et Breuer pour leur accueil et leur amitié.

A mes co-internes,

- A Simon, Frère de galère pendant un an ! C'est toujours un plaisir de te revoir !
- Big up pour la Team du G2 (Alexandra, Léa, Joëlle, Manon, Gildas, Victoire, Delphine) merci pour tous ces bons moments !
- A mes co-internes d'Hématologie, Nathan, Harmony, Titouan, Raphaëlle, Lucile et Jean !
- A mes cointernes de réanimation avec une mention spéciale « Rocky Horror Picture Show » pour Gael.
- A Paul pour ton enseignement sur le café.
- Aux copains de Bayonne, Héloïse, Quentin, Ines, Laura, et tous les autres, merci d'avoir rendu ce semestre inoubliable.
- A Alexis et Laure pour leur soutien ces derniers six mois.

A mes amis de Nancy, Rémi, Linda, Marion, Anaïs, mes amis depuis le Tutorat, Melizander !Pascalou ! Julien Rei ! Camille Becker Rouahou ! Marie-Charlotte ! Mais aussi tout ceux arrivés les années d'après et les années d'avant, pour toute cette bonne humeur, ces soirées de folie, toute cette vie merci !

## A ma famille,

A mon père, **Joyeux anniversaire !** Pour ta compréhension sans mots, ton amour sans déclaration, ton soutien sans faille, merci Papa.

A ma mère, pour la fierté, pour l'humilité, les bonnes idées et la dispersion. Pour la minute triste, et les 59 autres de joie. Merci maman.

A Jérémie qui a toujours prit à cœur son rôle de grand frère, et qui est parfait pour ça !

A Moïse, qui a toujours été là pour moi quand il le fallait, sans rien dire. Merci grand frère.

A mes grands parents : Jules, Christiane, Louis et Marie Antoinette, merci pour la transmission de vos valeurs, sur le travail l'entraide, l'amitié, le bonheur, la simplicité, l'émerveillement. Merci d'avoir été si présents et d'avoir pris soin de moi.

Merci à Mamie d'être toujours là pour me chanter ma bergère.

A mes neveux et nièces, pour le soleil qu'ils apportent avec eux.

A mes cousins, pour ces après midi à tout retourner dans une pièce ou dans un village. Merci tout particulièrement à Julien et Léa, Adrian et Samuel pour ces vacances inoubliables ! Merci à Camille, Samuel et Aude pour m'avoir accueilli tant de fois pour ma formation à Paris.

Merci à Annette, pour avoir été mon premier supporter à Nancy, et pour m'avoir aidé soutenu tout au long de ces études.

Merci à mes oncles et tantes, particulièrement à Annie qui m'a prit sous son aile pendant les premières années. Merci beaucoup. Mais également Jean Louis et Bernadette, Francis, sans oublier Corinne qui de loin prend souvent de mes nouvelles.

Merci à toi,

Toi sans qui tout cela n'aurait pas été possible,

Toi qui fais voler dans ma vie des cerfs-volants de bonheur,

Toi, avec qui rien ne fonctionne du premier coup,

Sans toi, rien ne fonctionne du tout.



## Table des matières

Remerciements :	2
Introduction :	12
Historique et principes de l'autogreffe .....	13
Rappel historique : du concept à la technique d'autogreffe.....	13
Les cellules souches du sang périphérique, Filgrastim et l'antigène CD34 .....	16
Chimiothérapie et GCSF comme mobilisation des CSP .....	18
Echecs de mobilisation.....	19
Les facteurs de croissance pegylés.....	20
Article: .....	21
Pegfilgrastim in association with chemotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in lymphoma patients: a retrospective and comparative study from 2006 to 2018 .....	21
Introduction.....	21
Patients and Methods.....	23
Patients :.....	23
Study Design:.....	23
Hematopoietic stem cell mobilization: .....	23
PBSC process: .....	25
Engraftment: .....	25
Cost analysis:.....	26
Endpoints of the study:.....	27
Statistical analysis: .....	27
Results: .....	28
Missing Data .....	28
Global analysis:.....	30
DHAP and BEAM:.....	35
Discussion:.....	39
Conclusion .....	44
Discussion : .....	45
Conclusion .....	51
Annexes .....	52
Bibliographie : .....	53
Références de l'article : .....	53
Autres références :.....	58
Serment d'Hippocrate :.....	61
Abstract : .....	62
Résumé : .....	63

## **Introduction :**

L'intensification thérapeutique avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ou plus communément appelée « autogreffe » est à la confluence de deux champs de recherche active : la thérapie cellulaire et l'utilisation de chimiothérapies cytotoxiques dans le cadre du traitement des hémopathies malignes.

Le principe de l'autogreffe est de réaliser une chimiothérapie à haute dose (appelée également intensive ou conditionnement) afin d'espérer une éradication totale des cellules tumorales et ainsi une guérison. Cette chimiothérapie est particulièrement efficace lorsque la maladie est chimio sensible. Cependant, la toxicité induite sur le tissu hématopoïétique est telle qu'elle engendre une aplasie de longue durée (chimiothérapie myéloablatrice et également immunosuppressive) entraînant une morbi-mortalité importante. La réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues rend cette thérapeutique envisageable en accélérant la reconstitution hématopoïétique. Les probabilités de guérison sont d'autant plus importantes que la masse tumorale est faible avant l'intensification thérapeutique.

Actuellement, les autogreffes sont réalisées dans l'immense majorité des cas à partir de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang périphérique. Un échec de mobilisation peut compromettre la procédure d'intensification.

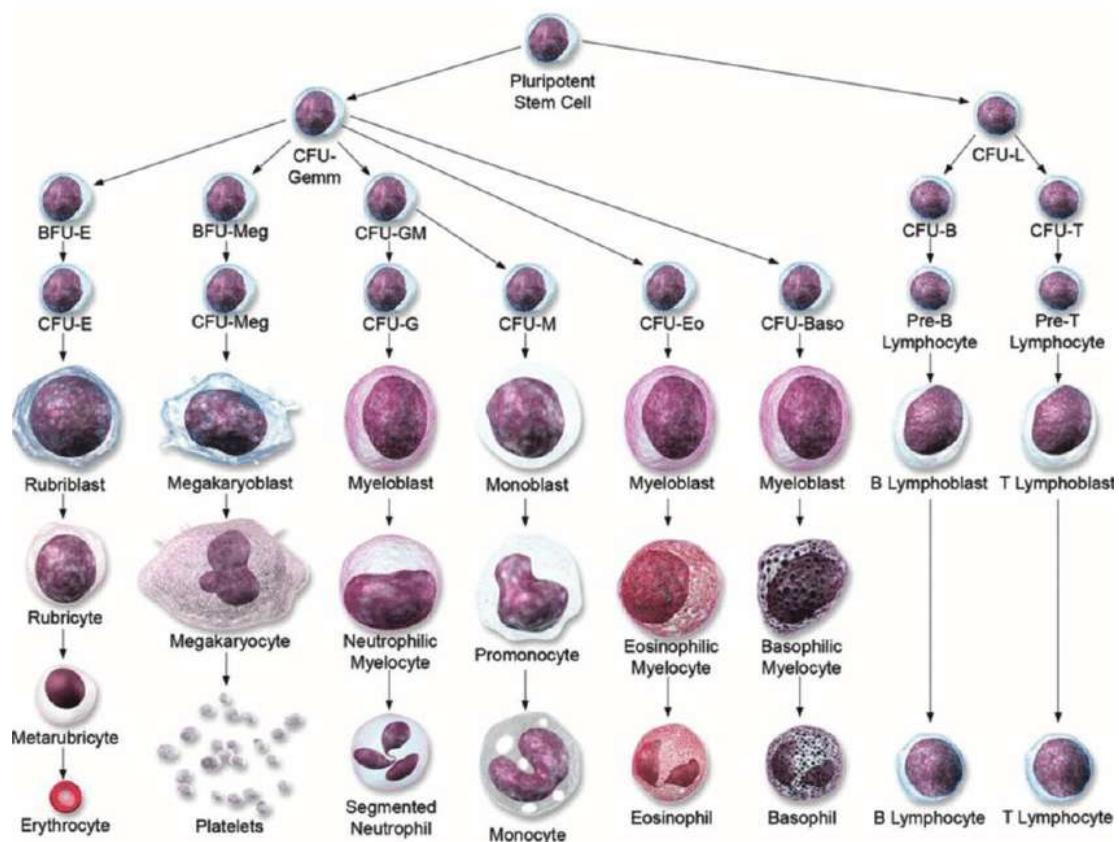
En Aquitaine, depuis 2006, le Pegfilgrastim et les GCSF standards (Filgrastim et Lenograstim) sont utilisés dans le cadre de la mobilisation des cellules souches du sang périphérique après chimiothérapie chez des patients atteints de lymphomes. Nous rapportons notre expérience par cette étude rétrospective comparative dans une population non sélectionnée en comparant Pegfilgrastim au standard de mobilisation en termes de mobilisation, de prise de greffe immédiate et de coût.

## Historique et principes de l'autogreffe

### Rappel historique : du concept à la technique d'autogreffe

Le scientifique russe-américain Alexander Maksimov (1874-1928) a proposé pour la première fois lors du congrès de la société hématologique de Berlin de 1908 le terme de « cellules souches ». C'est la naissance du concept de **cellules souches hématopoïétiques (CSH)** (77).

Actuellement des autogreffes sont réalisées de manière quotidienne en France depuis plus de 30 ans (taux annuel estimé de 400 à 500 autogreffes pour 10 millions d'habitants(5)). Ceci est permis grâce à de nombreuses avancées scientifiques majeures.



**IMAGE 1:** Représentation schématique de l'hématopoïèse.

D'après Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review. J Pharm Pract. 2014

La première greffe de moelle documentée fut une allogreffe réalisée en 1939 : une femme atteinte d'aplasie médullaire a reçu de la moelle osseuse provenant de son frère par voie intraveineuse (78). Le traitement fut un échec et la patiente est morte cinq jours plus tard.

Après la seconde guerre mondiale, et dans un contexte de tension entre des puissances internationales dotées d'armes nucléaires, il était urgent de trouver une solution pour survivre à des irradiations létale. La thérapie cellulaire a bénéficié alors d'un engouement majeur.

Les expérimentations animales (souris, chien, primates) réalisées dans les années 1950 ont démontré que malgré une irradiation à dose létale, la survie était possible après une injection intraveineuse de moelle osseuse. Ces résultats furent attribués à une recolonisation de la moelle osseuse et une restauration de l'hématopoïèse par les cellules injectées.

Les travaux ont été poursuivis par E.D. Thomas notamment, avec l'expérience de quelques allogreffes balbutiantes (79) forçant un premier retour aux modèles précliniques. Thomas a décrit les premiers succès de greffe sur des chiens en 1962 (80).

La myélotoxicité est l'effet secondaire qui limitait le plus l'utilisation de forte doses de chimiothérapie ou de radiothérapie. Selon un principe de dose-efficacité de l'effet antinéoplasique des traitements, les premières procédures de greffe de moelle osseuse autologue après intensification thérapeutique ont été envisagées à la fin des années 50 et au début des années 60 (81). Les résultats des premières autogreffes furent décevants. Ces résultats cliniques mitigés entraînèrent l'arrêt des essais cliniques.

La communauté scientifique internationale s'est organisée avec la création notamment de l'IBMTR en 1970 et de l'EBMT en 1975 (82, 105).

Outre-Atlantique, l'aventure de l'équipe du Dr Mathé marqua les débuts de la thérapie cellulaire en France. En 1958, suite à un accident au sein d'un réacteur nucléaire, 6 travailleurs ont été exposés à une irradiation corporelle totale. Ils ont reçu une greffe non apparentée. Quatre des 6 patients ont survécu même si les cellules des donneurs n'ont persisté que transitoirement (82).

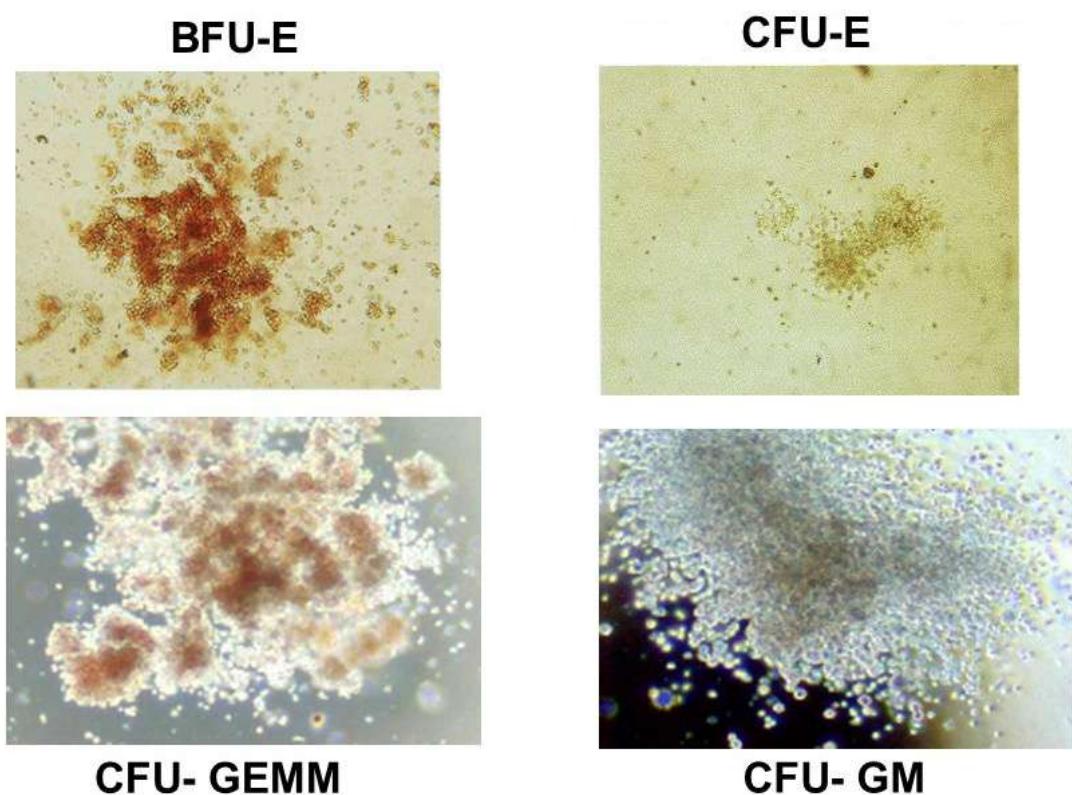
En 1965, Georges Mathé en réalisant les premières allogreffes en tant qu'« immunothérapie adoptive » posa les bases de l'allogreffe moderne en expliquant et démontrant les concepts d'effet du greffon contre la leucémie mais également du « syndrome secondaire » ou réaction du greffon contre l'hôte (83).

En 1961, Dr Ernest McCulloch et Dr James Till ont confirmé et prouvé l'existence de cellules souches hématopoïétiques ainsi que leur localisation médullaire expliquant le potentiel régénératif de ce tissu (84).

Cette même année, Aschwood-Smith a décrit une technique de cryopréservation médullaire efficace grâce notamment au diméthylsulfoxyde (DMSO) réalisée sur modèles murins (85). E.D. Thomas a adapté et

décrivit la technique de cryoconservation au DMSO à la moelle humaine en 1970. Cette technique a été optimisée au cours des années 70-80 (86). Cette même année, il publia les premiers résultats de greffe allogénique guidée par le système HLA (Système HLA découvert par Jean Daugier en 1958) (87).

Parallèlement les recherches fondamentales de thérapie cellulaire se sont poursuivies avec la nécessité de mieux caractériser les cellules souches hématopoïétiques, mais aussi de trouver de nouvelles sources de cellules souches hématopoïétiques. L'évaluation de la qualité des greffons, et notamment la caractérisation des cellules souches hématopoïétiques et leur nombre est devenu critique pour diminuer la variabilité de prise de greffe. Les premières évaluations ont été l'élaboration des tests clonogéniques qui évaluent de manière fonctionnelle *in vitro*, la capacité de cellules à créer des colonies de cellules hématopoïétiques plus ou moins différenciées (développés chez l'homme en 1973, 1974 (88)).



**IMAGE 2 :** Tests clonogéniques : BFU-E : Burst Forming Unit – Erythroïde, CFU-E : Colony Forming Unit-Erythroïde, CFU-GEMM : Colony Forming Unit- Granulocyttaire, Erythroblastique, Monocytaire et Mégacaryocytaire CFU-GM : Colony Forming Unit-Granulocyttaire et Monomacrophagique

Ces tests ont permis la découverte en 1974 de cellules souches hématopoïétiques dans le sang du cordon ombilical (89).

Ces résultats encourageants ont entraîné la reprise des procédures d'autogreffe.

Le premier succès de l'autogreffe fut publié par F. Appelbaum en 1978 (90) dans le cadre du traitement de lymphomes réfractaires (majoritairement des lymphomes de Burkitt). Vingt-deux patients ont

reçu une intensification thérapeutique par BACT (BCNU 200 mg/m<sup>2</sup> à J1, Aracytine 100mg/m<sup>2</sup>/12h de J2 à J5, Cyclophosphamide 45 mg/kg/j de J2 à J5 et 6 Thioguanide 100mg/m<sup>2</sup>/12h de J2 à J5). Douze patients ont reçu l'autogreffe de moelle osseuse prélevée (conservée dans du DMSO 10%, congélation contrôlée, stockage dans la vapeur d'azote liquide, greffon en moyenne de 3,7. =10<sup>8</sup> CNT/kg). Les 10 patients restants ont servi de contrôle. Les résultats ont retrouvé une toxicité directe importante avec le décès rapide de 4 patients. La reconstitution hématopoïétique fut plus rapide chez les patients autogreffés : la neutropénie était plus courte (PNN >500/mm<sup>3</sup> à partir de 21 jours contre 25 jours), et les besoins transfusionnels en plaquettes également (9 versus 14). La morbidité fut également moins importante avec 7 jours de neutropénie fébrile pour l'autogreffe contre 15 jours sans, et un décès par infection fongique invasive (*Candida* et *Aspergillus*) chez un patient non autogreffé. L'efficacité était présente avec un taux de réponse complète de l'ordre de 50% et la persistance de 3 réponses à long terme.

Ces résultats ont lancé la pratique de l'autogreffe notamment dans le cadre du traitement des lymphomes avec un nombre exponentiel d'autogreffes réalisées à partir de 1980. Pendant les années 80 plusieurs études de phase I et II ont été conduites avec des résultats prometteurs (50% de réponse complète) (91).

## Les cellules souches du sang périphérique, Filgrastim et l'antigène CD34

La présence de cellules souches au sein du sang périphérique est connue depuis 1962 chez les souris (91). Ces résultats sont confirmés chez les primates dans les années 70 (89, 93). La première greffe de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique a été décrite en 1986 par Dr Kessinger (94), montrant la faisabilité de la technique. Les premières mobilisations de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphériques ont été décrites après chimiothérapie (96).

En 1984, la découverte de l'antigène CD34 à la surface des CSH a permis de mieux contrôler la qualité des greffons prélevés. Les nouvelles sources de CSH que représentent le sang périphérique et le sang de cordon ombilical sont de plus en plus étudiées et utilisées (95).

Ainsi à l'état basal, les cellules CD34+ représentent 1,1% des cellules de la moelle osseuse, et 0,06% des cellules circulantes. Mais au sein de cette population de cellules CD34+, seules environ 0,01% de ces cellules seraient réellement dotées d'une capacité de reconstitution à long terme.

Le GCSF recombinant a été développé à la fin des années 80 et son effet sur la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique a été décrit à partir de 1988 par Duhrsen et al (97).

A la fin des années 90, les autogreffes à partir de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique ou de moelle osseuse ont été comparées dans plusieurs essais cliniques randomisées (98, 99). Les études ont montré une prise de greffe plus rapide (PNN >500/mm<sup>3</sup> : 10 et 11 jours pour le greffon mobilisé par Filgrastim contre 13 et 14 jours pour le greffon médullaire, plaquettes > 20 000/mm<sup>3</sup> : 16 jours et 23 jours respectivement). La facilité du recueil par cytaphérèse et l'avantage sur la prise de greffe ont fait des CSP le greffon de choix pour la réalisation des autogreffes. L'autre avantage d'un greffon à partir de cellules souches périphériques est de s'affranchir de la contamination potentielle des greffons médullaires par des cellules tumorales.

Cet avantage s'est traduit en un avantage économique de la procédure utilisant des cellules souches périphériques (100) par une diminution du coût de mobilisation 5760 \$ contre 8531\$ mais également par une diminution de la durée du séjour hospitalier (coût total : 45792\$ contre 59314\$)

Weaver et al. a montré en 1995, le lien entre la quantité de cellules CD34+ contenues dans le greffon et la rapidité de sortie d'aplasie (73).

**Table 3. Engraftment Kinetics in Univariate Analysis**

Characteristic	Days to ANC >0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	Days to Platelets >20 × 10 <sup>9</sup> /L
<b>CD34<sup>+</sup> cells (×10<sup>6</sup>/kg)</b>		
<2.5	11 (9-28)*	12 (6-32)*
2.5-5.0	10 (5-26)	11 (0-53+)
5.0-7.5	10 (7-32)	10 (0-31)
7.5-10.0	9 (7-32)	10 (4-21)
10.0-12.5	9 (5-16)	10 (5-24)
>12.5	8 (5-15)	8 (0-22)

**IMAGE 3 : Reconstitution hématopoïétique en fonction de la richesse en cellules CD34+ du greffon**

Source : Weaver et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995 (73)

Les analyses du taux de CD34+ dans le sang circulant se sont avérées prédictives de la réussite de mobilisation avec un taux minimal requis de 10 cellules CD34+/µL afin d'espérer recueillir un greffon suffisant en 3 cytaphérèses ou 6 volumes sanguins. De même, une bonne corrélation statistique a été retrouvée entre le nombre de cellules CD34+ présentes dans le greffon et le résultat des tests clonogéniques. Actuellement le dosage des cellules CD34+ est devenu une référence pour l'estimation de la richesse en CSH d'un greffon surtout devant sa simplicité de réalisation (cytométrie de flux) et l'obtention d'un résultat rapide (3 semaines environ pour les tests clonogéniques) (101).

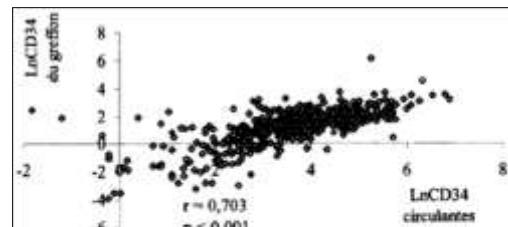


Figure 1. Corrélation CD34<sup>+</sup> circulantes-CD34<sup>+</sup> du greffon.

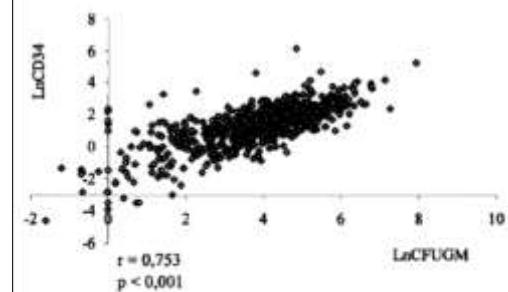


Figure 2. Corrélation CFU-GM et CD34<sup>+</sup> du greffon.

## Chimiothérapie et GCSF comme mobilisation des CSP

Plusieurs études randomisées ont permis de mettre en évidence que la mobilisation par chimiothérapie associée au GCSF (CT+GCSF) avait un effet synergique sur la mobilisation des cellules CD34+ en permettant de doubler la richesse des greffons recueillis et de diminuer le nombre de cytaphérèses (106). Ces études n'ont pas mis en différence d'impact sur la prise de greffe, mais pour ce critère de jugement, les études manquaient de puissance.

**IMAGE 4 : Corrélation entre le taux de CD34 circulants et le taux de CD34 dans le greffon (figure 1), Correlation entre la richesse du greffon en CD34+ et le test clonogénique (CFU GM) (figure 2)**

Source : Clément A. et al. Collection de cellules souches périphériques, recherche de facteurs prédictifs: une étude multicentrique. Transfus Clin Biol. 2000 (101)

La chimiothérapie de mobilisation comporte quelques inconvénients : l'exposition à un agent cytotoxique et à un risque de neutropénie fébrile, un délai plus long et variable entre le début de la mobilisation et le recueil nécessitant la mesure du taux de CD34+ circulants pour débuter les cytaphérèses et optimiser les recueils. L'hypothèse d'une purge tumorale *in vivo* par la mobilisation associant CT+GCSF a été infirmée par les études mettant en évidence de l'ADN tumoral de manière similaire que ce soit dans les greffons mobilisés avec ou sans chimiothérapie (61).

Il y a actuellement en France 2 cytokines ayant une AMM pour la mobilisation des cellules souches du sang périphérique :

- Filgrastim est un GCSF recombinant human (rHu G-CSF) non glycosylé produit à partir d'Escherichia Coli avec un groupe methionine à son extrémité N-terminale.
- Lenograstim est un rHu G-CSF glycosylé produit à partir de cellules ovariennes de Hamster chinois.

Dans les années 1990, des études marquantes ont montré l'intérêt de l'autogreffe dans le traitement des lymphomes. L'étude PARMA a démontré que chez des patients réfractaires ou en rechute, la réalisation d'une intensification de clôture après la chimiothérapie de rattrapage permettait d'améliorer la survie globale chez les patients présentant une maladie chimiosensible (53% vs. 32%, P = 0.038) (1). Actuellement, environ 20 % des patients présentant un lymphome B Diffus à Grandes cellules n'obtiendront pas une réponse complète sous R-CHOP et la survie sans progression à 3 ans est à 70% environ (102)

Dans le cadre du lymphome de Hodgkin, une étude similaire a été réalisée et a montré un bénéfice significatif en faveur de l'autogreffe en termes de survie sans progression. Cependant cela ne s'est pas traduit par un bénéfice en survie globale (103).

## Echecs de mobilisation

L'échec de mobilisation des cellules souches périphériques est devenu synonyme de perte de chance pour ces patients. Le défaut de mobilisation est défini par l'incapacité à obtenir un greffon permettant une certaine sécurité de la procédure qui est de l'ordre de  $2 \cdot 10^6$  CD34/kg. Cependant devant la perte inéluctable et variable de cellules après cryopréservation, le seuil habituellement retenu est de  $3 \cdot 10^6$  CD34/kg pour une procédure d'autogreffe avec un greffon optimal estimé à  $5 \cdot 10^6$  CD34/kg (101). Dans la littérature, en fonction des hémopathies traitées et de la richesse du greffon souhaitée, les échecs de mobilisation varient de 5 à 30% (17-20).

Les facteurs associés avec un risque d'échec de mobilisation ont été étudiés : ainsi l'âge, le sexe, le type de pathologie (myélome multiple, Lymphome de Hodgkin notamment), le statut de réponse complète, l'envahissement médullaire, le type et le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures (agents alkylants et analogues des purines), l'existence de polymorphisme intéressant l'axe SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 ont été rapportés comme facteurs prédictifs d'échec de mobilisation (104).

Au final en analyse multivariée, le taux de CD34+ circulants dans le sang avant la cytaphérèse reste le seul paramètre hautement prédictif de l'échec ou du succès de la cytaphérèse (101).

Le Plerixafor est un agoniste faible de CXCR4. Sa liaison réversible empêche l'interaction CXCR4 /SDF1. SDF1 est exprimé au sein de la niche hématopoïétique, et CXCR4 est exprimé par les progéniteurs et les cellules souches hématopoïétiques. Ce mécanisme permet un relargage important et rapide de cellules CD34+ dans le sang circulant. Il permet le recueil d'un greffon dans ces situations « d'échecs » dans plus de 75% des cas. (28)

## Les facteurs de croissance pegylés

Le Pegfilgrastim est la forme pegylée du Filgrastim (rHu G-CSF) non glycosylé, avec une liaison covalente entre le groupe methione de la position N-terminale avec une molécule de mono-methoxypolyéthylène glycol (PEG) de 20 kDa. Filgrastim est éliminé majoritairement par élimination rénale. L'ajout du groupement PEG permet d'empêcher l'élimination rénale de la molécule. L'élimination du Pegfilgrastim se fait par endocytose via les récepteurs (récepteurs au GCSF) présents à la surface des cellules de la lignée granulocytaire (principalement les PNN) aboutissant à la dégradation de la molécule. Ainsi la demi-vie des GCSF pegylées est beaucoup plus longue. Chez les patients recevant une chimiothérapie, le taux sérique reste dans les taux thérapeutiques jusqu'à la reconstitution de la lignée granulocytaire. Il a l'AMM en France pour la « réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »

Le Lipegfilgrastim est la forme pegylée du rHu-GCSF glycosylée. Lipegfilgrastim a l'AMM dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). Le service médical rendu par Lipegfilgrastim a été jugé insuffisant par rapport au Pegfilgrastim pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

## **Article:**

# **Pegfilgrastim in association with chemotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in lymphoma patients: a retrospective and comparative study from 2006 to 2018**

## **Introduction**

Autologous stem cell transplantation (ASCT) is a curative option in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients (1, 2, 3). It is also widely used for relapsed or refractory chemosensitive Hodgkin Lymphoma (HL). Indications may vary between different entities but except for very few indications, ASCT is mostly used as a second line treatment (13). In the case of Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), a 3-months post transplantation complete response rate of 73% (3) is achieved, along with a 5-Years Disease Free and Overall Survival of 48% and 63% respectively (4). At that time, NHL and HL are respectively the second and the third most common indications for auto-SCT after multiple myeloma. In France, the annual rate of auto-SCT is between 400 and 500 per 10 million inhabitants (5).

Before transplantation, disease specific immunochemotherapy is used to reduce the tumour burden, and also to assess the chemo sensitivity of the disease and to collect an adequate graft rescue, to provide sustained hematologic reconstitution after high-dose conditioning chemotherapy (4, 6-10). Peripheral blood stem cells (PBSC) are preferred to bone marrow because of a quicker neutrophil and platelet recovery (11, 12). The current regimen to mobilize haematopoietic stem cells in the peripheral blood is the use of cytokines preferentially in association with cytotoxic chemotherapy (7, 14). Usually, the cytotoxic chemotherapy regimen is preferentially a disease specific chemotherapy. The other mobilization option is the steady state mobilization with cytokine alone. Nowadays in France there are two cytokines approved for stem cell mobilization: Filgrastim (a non-glycosylated rHu G-CSF which is produced using *Escherichia coli*, with a methionine group at its N-terminal end (15)) and Lenograstim (a glycosylated rHu G-CSF which is obtained from Chinese hamster ovarian cells, and that consists of 174 amino acids with 4 % glycosylation(16)).

The incidence of poor mobilization has been reported in 5% to 30% of cases (17-20). Poor mobilization of stem cells has been associated with poorer outcome after ASCT in many studies (21-24). Plerixafor is a CXCR4 antagonist currently approved in Europe to be used in combination with G-CSF in poorly mobilizing patients with lymphoma and multiple myeloma (25-30).

Pegfilgrastim is a pegylated form of non-glycosylated rHu G-CSF (Filgrastim), with covalent conjugation between the N-terminal methionyl residual and a 20 kDa mono-methoxypolyethylene glycol molecule. In contrast to Filgrastim which is eliminated mainly via renal excretion, Pegfilgrastim is eliminated via neutrophil receptor-mediated endocytosis and degradation. Hence, its half-life is much longer, and serum levels remain in the therapeutic range until neutrophil recovery in patients with post-chemotherapy neutropenia (31). This drug is widely used since 2002 as an alternative to Filgrastim for hematopoietic recovery after chemotherapy with the same safety profile (32) .There are already numerous studies evaluating the efficacy of Pegfilgrastim for hematopoietic stem cell mobilisation after chemotherapy for lymphoma (34-45), solid cancer (46,47) and myeloma (48-51) or in a steady state setting (33). However, due to the small sample size of these studies as well as the heterogeneity of the mobilization protocols, it is difficult to draw definite conclusions allowing the use of Pegfilgrastim in this field.

In previous studies, mobilization with Pegfilgrastim compared to Filgrastim was associated with a unique injection and less nurse's care at home. Furthermore it seems that Pegfilgrastim mobilization may reduce the number of apheresis resulting in reduction in apheresis sessions, and therefore fewer journeys between the patient's home and the apheresis center. As suggested by the meta-analysis conducted by Kim et al. (52), we hypothesized that the cost of mobilization with Filgrastim was superior to mobilization with Pegfilgrastim.

In Aquitaine, like other European centres (43, 45), Pegfilgrastim as well as standard GCSF (Filgrastim or Lenograstim) are used since 2006 for stem cell mobilization after chemotherapy for patients with lymphomas. We report here our experience in a non-selected population comparing Pegfilgrastim to standard GCSF in terms of mobilization and immediate engraftment effectiveness. We also analyse the associated costs of each hematopoietic growth factor.

## **Patients and Methods**

### **Patients :**

All the patients who initiated a mobilization after chemotherapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma at the EFS center of Bordeaux were included. Grafts collection and storage were performed at the EFS Bordeaux Aquitaine Center. All the patients were treated at the University Hospital of Bordeaux or at the General Hospital of Bayonne. In the Pegfilgrastim group, patients were included from 01/01/2006 to 30/04/2018. In the Standard mobilization group, patients were included from 01/01/2006 to 31/12/2009 and from 01/01/2015 to 30/04/2018. We assessed retrospectively all the baseline factors known to have an impact on the mobilization outcome : age, gender, histology, LDH level, Ann Arbor stage, bone marrow infiltration, number of previous regimens, exposure to alkylating agents, purine analogs, bendamustine, radiotherapy, and cumulative dose of each therapeutic agent, disease response at time of mobilisation using CHESON Criteria (53). PET-scans evaluations were available only for Diffuse Large B Cell Lymphoma and Hodgkin Lymphoma. All patients have signed a written consent form.

### **Study Design:**

It is a non-randomized, comparative and retrospective study in a non-selected population comparing the results of Pegfilgrastim versus Standard mobilizations after chemotherapy for lymphomas. The study aimed to make this comparison by assessing four main variables: Hematopoietic stem cell mobilization effectiveness defined as a graft  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cells/kg patient's body weight, PBSC procedure (freezing, storage and thawing), engraftment success and cost of the procedure.

### **Hematopoietic stem cell mobilization:**

The choice of the GCSF (Pegfilgrastim, Filgrastim or Lenograstim) and the dosage of non-pegylated GCSF (5 or 10 µg/kg) was at the physician discretion.

For Pegfilgrastim (NEULASTA\*), patients received a fixed dose of 6mg, one day after the end of the chemotherapy regimen. This group was called the experimental group. For standard mobilization, patients received a daily dose of 5µg or 10µg/kg of G-CSF. The GCSF was Filgrastim (NEUPOGEN\*), a biosimilar of Filgrastim (ZARZIO\*, NIVESTIM\*), or Lenograstim (GRANOCYTE\*). The day of the growth factor start was at the physician convenience. This group was called the standard group.

Patients were assessed for peripheral CD34+ cells around 6 days after the initiation of the G-CSF in the standard group, and 9 days after the Pegfilgrastim in the experimental group. When the peripheral blood CD34+cells level was  $\geq 10/\text{mm}^3$ , apheresis were started. PBSC was collected by using either a Fresenius continuous flow blood cell separator or a Cobe Spectra separator. The same day, the CD34+ cell count in the apheresis product was determined by flow cytometry as previously reported (58).

If the peripheral blood CD34+ cell count was too low or the target of  $3 \times 10^6$  CD34/kg was not reached, Filgrastim at a dose of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$  was systematically introduced, regardless of the initial mobilization modalities as reported before (36, 49). Then, one day later, apheresis were resumed in order to achieve the graft collection. Standard volume apheresis were performed daily until the target cell dose of  $3 \times 10^6$  CD34+ cells/kg was achieved.

Procedure failure was defined by the impossibility to reach a graft  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+/kg with one mobilization process (i.e. 4 successive apheresis) or the need for PLERIXAFOR to reach this goal. The decision to use PLERIXAFOR was taken by the haematologist and the EFS physician on the early PBCD34+ results or the failure of the first apheresis.

The following mobilization parameters were assessed: Type of chemotherapy, type of GCSF (Lenograstim, Filgrastim or Pegfilgrastim), dose of the GCSF, number of subcutaneous GCSF injections, time from the first day of chemotherapy and the start day of GCSF.

The following apheresis parameters were assessed: Chronology (between the start of the chemotherapy and the first GCSF injection, the peak of CD34 and the initiation of apheresis), blood cell count and peripheral CD34 level before each apheresis, the blood volume treated, the yield of CD34 per apheresis, the number of apheresis, the total CD34 yielded, the ability to collect a graft  $\geq 2 \times 10^6$  CD34/kg, the aptitude to collect it at the first apheresis, the number of apheresis during the mobilization and the frequency of Plerixafor use.

### **PBSC process:**

The apheresis products were concentrated and frozen in 10% dimethyl sulfoxide using controlled-rate liquid nitrogen freezing. Cells were stored in liquid nitrogen at a temperature -196 °C. At time of reinjection, PBSC were rapidly thawed to 37°C and reinfused to the patient via a central line.

The following stem cell thawing parameters were evaluated: In the fresh product : recovery of the CD34+ cells after thawing, the viability of the CD34+ cells by CMF with 7AAD (55-57), the number of total nuclear cells after thawing, and the number of pool requested for the thawing procedure.

### **Engraftment:**

Different conditioning regimens were used before ASCT. During the aplasia period all patients received GCSF support (daily Filgrastim starting at day 5 after ASCT until ANC recovery or, for some patients, Pegfilgrastim on day 4) in association with standard supportive treatment. Neutrophil engraftment was defined as an absolute neutrophil count (ANC)  $\geq$  0,5 G/L. Platelet recovery (PLT) was defined as a sustained PLT count  $\geq$  20 G/L for 3 consecutive days.

For the intensification procedure, the following features where measured retrospectively: reasons for ASCT cancellation, conditioning regimen, duration of severe neutropenia (i.e. neutrophils <500/mm<sup>3</sup>), duration of severe thrombopenia (i.e. platelets <20/mm<sup>3</sup>), time to neutrophil recovery, duration of the hospitalization, the number of platelets or red cells products transfused and the toxicity related mortality).

### **Cost analysis:**

The following costs were evaluated: GCSF cost (drug and injection), travel cost from home to the apheresis center, and cost of HSC conditioning at the cellular therapy center (apheresis, manipulations, analysis, freezing, thawing).

As the cost of GCSF has changed during the twelve years of the inclusion period, and in order to have the most relevant cost evaluation, the prices used for the study were based on the 2018 prices for each patient.

For the GCSF costs, the study was based on the prescription of GCSF for each mobilization. The name of the GCSF product and the start date were prospectively assessed by the apheresis center. However doses were lacking for the standard group and were retrospectively collected. When these data were missing, we allocated systematically the price of the lowest dose (5 µg/kg) in order to minimize the cost difference between the two groups. The nurse's fees were estimated based on the reimbursement tables of the French health system. The travel's costs were estimated depending on the distance between the Patients Home and the Cytapheresis center, as well as the number of trips needed to achieve the target threshold, according to the reimbursement tables of the French health system.

The cost analysis prices used in our study are detailed in table 1 and 2 (Annexe).

## **Endpoints of the study:**

The primary endpoint of the study was the **rate of successful mobilization (defined as a number  $\geq 2.10^6$  CD34/kg of the patient's actual body weight)** between the experimental and the standard groups.

Secondary endpoints were:

For mobilization:

- Time from chemotherapy to the first apheresis
- Time from GCSF start to the first apheresis
- Peripheral circulating CD34+ cells peak value
- Time from chemotherapy to the peak value
- Total CD34+ yield
- The achievement of the target threshold of  $2.10^6$  CD34/kg at the first apheresis
- CD34+  $> 2.10^6$  CD34/kg at the first apheresis
- Number of apheresis

For PBSC process:

- Percentage of CD34 cells loss in the product after thawing
- Number of CD 34+ cells/kg infused
- Viability of the CD34+ cells infused
- Number of viable CD34+ cells/kg infused

For engraftment:

- Duration of aplasia
- Time from ASCT to neutrophil and platelet engraftment
- Number of transfusions packages,
- Transplant related mortality (TRM)
- Duration of hospitalization

For cost analysis:

- Cost of the mobilization (including drug and nurse's fees)
- Cost of the PBSC process
- Total cost from the start of the mobilization to the graft reinfusion

## **Statistical analysis:**

Analyses were performed within all patients and between the 2 groups. All calculations and statistical analyses were carried out with R v3.5.1 software. Continuous numerical variables were described using median and range. Qualitative variables were presented in frequencies and percentages.

Qualitative variables were compared using the Chi-square test, the corrected Chi-square test, or the exact Fisher test according to the expected values under the hypothesis of independence.

Quantitative variables were compared using the Student t-test if the conditions of validity were respected (normal distribution, homogeneous variances). If the variances were different between groups, the Student t-test for unequal variances was used. In the event of non-normal distribution, the Mann-Whitney-Wilcoxon test was used.

Research of factor associated with mobilization failure, rapid neutrophil engraftment or high cost were realised with linear or logistic regression model. A two-tailed p value <0.05 was considered significant.

## Results:

### Missing Data

From 01/2006 to 04/2018, 232 patients were mobilized with Pegfilgrastim and 158 with standard cytokines (Filgrastim n=130, Lenograstim n=28).

Because of the retrospective nature of the study, there were some missing data. The Table 3 summarizes the rate of available data for each studied parameter. According to the JACIE (Joint Accreditation Committee ISTC EBMT) recommendations, EFS center has its own Standard Operating Procedure. The main mobilization and PBSC process features were prospectively recorded allowing high available data. However, due to missing data, some factors couldn't be analysed (LDH at diagnosis, the cumulative dose of radiation, the use of Plerixafor, the total number of nuclear cells after thawing, the length of severe thrombopenia after ASCT, and the number of GCSF injections during ASCT neutropenia). There were also missing data for remobilization strategies and further Plerixafor use. In case of mobilization failure, missing data do not allow us to calculate the cost. All patients with missing data were systematically excluded from the cost analysis.

Demographic characteristics		Rate of available data	Main mobilization results		Rate of available data
Sex		100%	Number of Leukapheresis		100%
Body weight		100%	Total Blood volume processed		88%
Age		100%	Time from start GCSF to CD34 peak		89%
Diagnosis		100%	Time from start chemotherapy to CD34 peak		83%
Ann Arbor status at diagnosis		95%	Peak CD34 value		85%
<i>LDH at diagnosis</i>		65%	Success in one apheresis		99%
Medulary localisation at diagnosis		85%	Success at the first apheresis		99%
Number of previous treatment line		97%	<i>Plerixafor use</i>		41%
Exposure to alkylating agents		100%	Total CD34 harvested (CD34/kg)		100%
Cumulative dose of alkylating agents		96%	Mobilization success or failure		100%
Exposure to purin analogue		97%			
Fludarabine (Cumulative dose)		94%			
Exposure to bendamustine		96%			
Cumulative dose of bendamustine		96%			
Exposure to radiotherapy		96%			
<i>Cumulative dose of radiations (Gray)</i>		26%			
Response (CT-Scan)		93%			
Response (PET-CT)		100%			
Mobilization		Rate of available data	PBSC processing data		Rate of available data
GCSF (Standard vs Pegfilgrastim)		100%	Total CD34 harvested		100%
Dosage of GCSF		86%	<i>Number of pool thawned</i>		60%
<i>Neupogen, biosimilar, lenograstim</i>		72%	<i>Total of nucleated cells after thawning</i>		60%
Mobilization chemotherapy		100%	CD34 before thawning		98%
Time start of chemotherapy and start G		94%	CD34 after thawning		100%
Number of infusions		99%	Loss rate of CD34		98%
Delay GCSF to first Leukapheresis		98%	Viability rate by7-AAD of the CD34 cells		99%
Delay chemotherapy to apheresis		93%	Viable CD34 infused		98%
Leukapheresis		Rate of available data	Engraftment data		Rate of available data
Apheresis #1		100%	AutoSCT realisation (Y/N)		100%
Hemogram and PB CD34/mm3#1		83%	conditionnement		98%
Total CD34/kg #1		99%	First day of aplasia		82%
Apheresis#2		100%	Length of severe neutropenia		98%
<i>Hemogram and PB CD34+/mm3 #2</i>		74%	<i>Length of severe thrombopenia</i>		72%
Total CD34/kg #2		99%	GCSF use during after AutoSCT		95%
Apheresis#3		100%	<i>Number of GCSF infusion after autoSCT</i>		32%
<i>Hemogram and PB CD34+/mm3 #3</i>		62%	Transfusion		94%
Total CD34/kg #3		97%	Packed red blood cells transfusion		88%
Apheresis#4		100%	number of platelets transfusion		88%
<i>Hemogram and PB CD34+/mm3 #4</i>		40%	Reason for AutoSCT reclusion		93%
Total CD34/kg #4		100%	Length of Hospitalisation		99%
Cost analysis		Rate of available data	Mortality		Rate of available data
Distance Domicile-EFS (km)		100%			
Estimated cost of mobilization		100%			
PBSC process		100%			
Total cost		100%			

**Table 3 : Available data :** Features that have more than 20% of missing data are in italic Grey

## **Global analysis:**

### ***Demographic characteristics:***

We included 390 patients with lymphoma who were eligible for ASCT and therefore for stem cell mobilization.

Two hundred and thirty two patients were in the experimental group and received Pegfilgrastim and 158 patients were in the standard group and received Lenograstim (25%) or Filgrastim (46% biosimilar and 29% Neupogen°).

There was no statistical difference between the two groups in terms of body weight, age, diagnosis, Ann-Arbor stage, exposure to alkylating agents, purine analogs, bendamustine or radiotherapy.

However, some disparities between the two groups have to be highlighted: there were 35% of women in the experimental group (M/F ratio=1,8) versus 26% in the standard group (M/F ratio=2,76;  $p = 0.0681$ ). In addition patients in the experimental group (Pegfilgrastim) had more often bone marrow involvement (35,5% versus 28,6%;  $p=0,09$ ), were more likely to achieve CR (38,7% versus 54%;  $p=0,021$ ), and received more frequently DHAP as salvage treatment before mobilization (68,5% versus 40,5%;  $p<0,001$ ).

The characteristics of patients are summarized in Table 4.

### ***Mobilization procedure:***

The rate of successful mobilization ( $\geq 2.10^6$  CD34/kg) was the same in the two groups (90,9% in the experimental group and 91,7% in the standard group;  $p=0,777$ ).

All the patients in the experimental group received one dose of Pegfilgrastim. The median number of injections was 12 (4-34) in the standard group ( $p<0,001$ ).

Time from chemotherapy to the first apheresis was no statistically different (14 versus 13 days;  $p=0,7$ ). The peak of peripheral circulating CD34+ cells was delayed (14 days (8 - 21), versus 13 days (7 - 20);  $p< 0,001$ ) and lower (56/mm<sup>3</sup> (0 - 661) versus 85/mm<sup>3</sup> (3,8 - 1305,8);  $p=0,005$ ) in the experimental group. This resulted in a lower yield of total CD34+ in the Pegfilgrastim group ( $5,2 \times 10^6$  CD34/kg (0 - 57) versus  $6,3 \times 10^6$  CD34/kg, (0 - 71,6);  $p=0.008$ ). However there was no difference in the number of apheresis (1 in each arm,  $p =0,9$ ) or blood volume treated. The target graft of  $2 \times 10^6$  CD34/kg was achieved at the first apheresis product in 76,6% of the standard group and in 73,5% of the experimental group.

Sixty-one patients (26,5%) from the Pegfilgrastim arm received additional injections of Filgrastim to complete the mobilization.

We searched for specific features that could be statistically associated with mobilization failure in a logistical regression model. We found that age ( $p=0,006$ ), number of previous regimens (OR =1,53,  $p=0.039$ ), previous exposure to bendamustine (OR = 7,46  $p=0.007$ ) and late onset of peripheral blood CD34 peak ( $p=0,014$ ), were statistically associated with a risk of failure.

Neither the choice of the GCSF (Lenograstim Filgrastim or Pegfilgrastim) nor the dose (5 or 10 µg/kg) in the standard arm had any impact on the likelihood of mobilization success. The median yield was  $7,7 \times 10^6$  CD34/kg for the 5µg/kg dose,  $5,8 \times 10^6$  CD34/kg for the 10 µg/kg dose and  $5,2 \times 10^6$  CD34/kg for Pegfilgrastim.

One hundred twenty five patients (79,11%) in the standard group and 174 (75%) in the experimental group proceeded to ASCT. Patients with chemorefractory disease were not transplanted.

#### **PBSC process:**

After thawing, the rate of loss of CD34+cells seemed to be less important in the Pegfilgrastim arm (27% IC95 [25; 28] versus 31,7% IC95 [28,2; 33,7];  $p =0,01$ ). The viability of the CD34+ cells was better in the Pegfilgrastim arm (89,1% IC 95 [85,2; 88,4] versus 85% [80,5; 84,6];  $p <0,001$ ).

The number of infused CD 34+ cells/kg was  $3,85 \times 10^6$  CD34/kg versus  $4,43 \times 10^6$  CD34/kg ( $p =0.058$ ) and the number of infused viable CD34+ cells/kg was  $3,34 \times 10^6$  CD34/kg versus  $3,5 \times 10^6$  CD34/kg ( $p=0,177$ ) in the experimental and standard groups respectively.

GLOBAL STUDY	Standard	Pegfilgrastim	p
Number of patients	158	232	
Sex	<b>0,0681</b>		
Male	116 (73,4%)	150 (65,7%)	
Female	42 (26,6%)	82 (35,3%)	
Body weight, median (range)	70 (37-124)	72 (43-169)	0,94
Age, median (range)	53 (17-69)	53 (18-70)	0,88
Distance Domicile-EFS (km), median (range)	89,4 (2,8-349)	95,6 (1,4-268)	0,62
Diagnosis n (%)	0,47		
DLBCL	79 (50,6%)	93 (40,9%)	
Plasmablastic lymphoma	1 (0,6%)	2 (0,9%)	
Burkitt's Lymphoma	4 (2,5%)	3 (1,3%)	
Follicular Lymphoma	14 (8,9%)	26 (11,2%)	
Mantle Cell Lymphoma	17 (10,8%)	25 (10,8%)	
Lymphoplasmacytic Lymphoma (WM)	0	3 (1,3%)	
B NHL without precision	3 (1,9%)	3 (1,3%)	
Hodgkin Lymphoma	25 (15,8%)	47 (20,3%)	
T Cell Lymphoma	15 (9,5%)	30 (12,9%)	
Ann Arbor status at diagnosis n (%)	0,106		
I	12 (8,1%)	10 (4,5%)	
II	18 (12,1%)	32 (14,4%)	
III	30 (20,1%)	29 (13%)	
IV	89 (59,7%)	152 (68,1%)	
Medulary localisation at diagnosis n (%)	35 (28,6%)	74 (35,5%)	<b>0,09</b>
Number of previous treatment line	<b>0,0215</b>		
median (range)	2 (1-6)	2 (1-7)	
Mean (IC95)	1,76 [1,636;1,887]	1,94 [1,849 ; 2,039]	
Exposure to alkylating agents	156 (98,7%)	230 (99,1%)	1
Exposure to purin analogue	9 (6,1%)	8 (3,4%)	0,228
Exposure to bendamustine	5 (3,4%)	5 (2,1%)	0,698
Exposure to radiotherapy	18 (12,2%)	29 (12,6%)	0,905
Response (CT Scan)	0,105		
CR or Cru	86 (59,7%)	106 (48,6%)	
Others	58 (40,3%)	112 (51,4%)	
Response (PET CT)	<b>0,0209</b>		
CR	61 (54%)	74 (38,7%)	
PR	25 (22,1%)	57 (29,8%)	
Others	27 (23,9%)	60 (31,5%)	
Type of GCSF	NA		
Pegfilgrastim NEULASTA	232 (100%)		
Filgrastim NEUPOGEN	33 (28,9%)		
Filgrastim Biosimilar	53 (46,5%)		
Lenograstim	28 (24,6%)		
Dosage	NA		
Single dose 6mg	232 (100%)		
5µg/kg	37 (23,4%)		
10µg/kg	66 (41,8%)		
Mobilization chemotherapy	<b>&lt; 0,001</b>		
CHOP based	30 (19 %)	31 (13,4%)	
DHAP based	<b>64 (40,5%)</b>	<b>159 (68,5%)</b>	
R-Aracytine	12 (7,6%)	1 (0,4%)	
ICE oder R-ICE	10 (6,3%)	16 (7%)	
R-ACVBP	5 (3,2%)	2 (0,9%)	
R-GEMOX	0	1 (0,4%)	
PDG	0	1 (0,4%)	
CYVE oder R-CYVE	5 (3,1%)	2 (0,9%)	
MINE-Renf	7 (4,4%)	14 (6 %)	
R-NIMP	0	2(0,9%)	
MTX+ Aspa	0	2 (0,9%)	
Brentuximab + Bendamustine	3 (1,9%)	1 (0,4%)	
BEACOPP	4 (2,5%)	0	
ABVD	2 (1,3%)	0	
R-MBVP	1 (0,6~%)	0	
R-CEEP	7 (4,4%)	0	
R VPH oder VPH	8 (5,1%)	0	
Autologous Stem Cell transplantation	125 (79,1%)	174 (75 %)	0,395
Intensive chemotherapy realised	<b>0,0175</b>		
BEAM	102 (83%)	161 (92,5%)	
Benda-EAM	8 (6,5%)	11 (6,3%)	
Thiotepa Based chemotherapy	13 (10,5%)	2 (1,2%)	

TABLE 4 :

#### Demographic Characteristics

**CHOP** : Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Prednisolone. **DHAP** : Dexamethasone, Cisplatin or Carboplatin, Cytarabine. **R** : Rituximab. **ICE** : Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin. **ACVBP** : Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycin, Prednisone. **GEMOX** : Gemcitabine, Oxaliplatin. **PDG** : Gemcitabine, Cisplatin, Dexamethasone. **CYVE** : Cytarabine, Etoposide. **MINE-Renf** : Vinorelbine, Etoposide, Ifosfamide, Mitoguazone. **NIMP** : Vinorelbine, Ifosfamide, Mitoxantrone and Prednisone . **MTX+ Aspa** : Methotrexate, Asparaginase. **BEACOPP** : Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide, Procarbazine, Prednisolone, Bleomycin, Vincristine. **ABVD** : Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine. **MBVP** : Methotrexate, Etoposide, BCNU, Prednisone. **CEEP** : Cyclophosphamide, Epirubicin, Vindesine, Prednisone. **VPH** : Etoposide, Cisplatin, Ifosfamide  
**BEAM** : BCNU, Cytarabine, Etoposide, Melphalan. **Benda-EAM** : Bendamustine, Cytarabine, Etoposide, Melphalan.

### **Engraftment:**

Conditioning regimens were statistically different with more patients receiving BEAM in the experimental group (92,5% and 83% respectively) and more patients treated with Thiotepa based regimens in the standard group (1,2 % and 10,5% respectively) ( $p=0,0175$ ).

There was no statistical difference in the neutrophil engraftment (11 days (9 -29) versus 12 days (9 - 24) ;  $p=0,105$ ) or in the median duration of aplasia (9 days (6 - 26) versus 11 days (5 - 19) ( $p=0,06$ ) in the experimental and standard arms respectively. All patients had a transfusion support with no difference in terms of blood products with a median of 3 platelets and 4 red blood cells packages in each group. The toxicity-related-mortality was 2,8% (n=6) in the Pegfilgrastim group and 3,4% in the standard group without significant difference ( $p =0,99$ ). The median duration of hospitalisation was not different between the two groups: 21 days in the Pegfilgrastim group and 22 days in the standard group ( $p=0,74$ ).

As well as for mobilization, we searched for features statistically associated with an early neutrophil engraftment in a logistical regression model: There was a trend for a delayed neutrophil engraftment if the patients had received radiotherapy (+1,14 days,  $p=0,052$ ). The capacity to collect at the first apheresis was associated with an earlier engraftment (-1,3 days,  $p = 0,007$ ). All the CD34+ cells parameters (fresh product, after thawing or viable CD34+ cells infused) were also associated with an early neutrophil engraftment ( $p < 0,001$ ), in particular the number of viable CD34+ cells after thawing. The GCSF had no impact on the neutrophil engraftment ( $p=0,3$ ).

### **Cost analysis:**

The mean cost of the mobilization was cheaper in the Pegfilgrastim group (1168,87€, IC95% [1145; 1192] versus 2052,07 € IC 95% [1830;2274],  $p<0,001$ ). However, there was no difference regarding the PBSC process itself (3427,40€ versus 3356,80€  $p=0,64$ ). The total mean cost from the start of the mobilization to the graft reinfusion was lower in the Pegfilgrastim group (4525,70€ IC95% [4313,90; 4737,40] versus 5479,50€ [5157,10; 5801,80],  $p<0,001$ ).

We searched for factors that could be statistically associated with a higher total cost in a logistical regression model. Compared to standard mobilizations, Pegfilgrastim was less expensive with a cost-saving of 953€ per patient ( $p<0,001$ ). Moreover, standard mobilization at a dose of 10 µg/kg was the most important factor associated with an elevated cost (+2034€ per patient,  $p <0,001$ ). Interestingly, the use of Pegfilgrastim was not statistically associated with a cost-saving when compared to the standard dose of 5µg/kg dose (4525,70€ for Pegfilgrastim, 4411,80€ for Standard 5 µg/kg). Expectedly, body weight and distance between patient's home and apheresis center were also associated with an elevated cost ( $p=0,03$ ).

Endpoints : GLOBAL STUDY	Standard	N = 158	Pegfilgrastim	N = 232	p
<b>Successful mobilization &gt; 2.10^6 CD34/kg</b>	<b>91,77%</b>	n = 145	<b>90,95%</b>	n = 211	<b>0,777</b>
For the mobilization axis : median (range)					
Number of GCSF injection	12	(4 - 34)	1	(1 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
Delay from chemotherapy to the first apheresis	13	(6 - 22)	14	(2 - 21)	0,729
Delay from GCSF start to the first apheresis	8	(4 - 16)	9	(5 - 32)	<b>&lt;0,001</b>
Peripheral circulating CD34+ cells peak value	85,27	(3,8 - 1305,6)	56	(0 - 661)	<b>0,00525</b>
Delay from chemotherapy and the peak value	13	(7 - 20)	14	(8 - 21)	<b>&lt;0,001</b>
Total CD34+ yield	6,3	(0 - 71,6)	5,175	(0 - 57)	<b>0,00832</b>
Product > 2.10^6 CD34/kg at the first apheresis	76,58%	n = 121	73,48%	n = 169	0,489
Number of apheresis	1	(0 - 4)	1	(0 - 4)	0,952
For the PBSC process : median(range)	<b>79,10%</b>	n=125	<b>75%</b>	n=174	
Loss rate of CD34 cells after thawing	31,70%	(-43,1 - 70,9)	27,02%	(1,9 - 55,9)	<b>0,0111</b>
Number of CD 34+ cells/kg infused	4,43	(1,3 - 30,9)	3,85	(1,3 - 27,2)	0,0584
Viability of the CD34+ cells infused	85,05%	(48,39 - 99,18)	89,13%	(61 - 100)	<b>&lt;0,001</b>
Number of viable CD34+ cells/kg infused	3,502	(1,0 - 29,4)	3,344	(1,0 - 25,8)	0,177
For the engraftment : median (range)					
Duration of aplasia	11	(5 - 19)	9	(6 - 26)	0,0605
Time from AutoSCT to neutrophil engraftment	12	(9 - 24)	11	(9 - 29)	0,105
Transfusions needed	100%		100%		
Red cell product	4	(0 - 10)	4	(0 - 18)	0,187
Platelet product	3	(1 - 15)	3	(0 - 37)	0,429
Transplant related mortality (TRM)	4,0%	n = 5	3,40%	n = 6	0,99
Length of hospitalization	22	(13 - 63)	21	(12 - 103)	0,74
For the cost analysis : median (range)					
Cost of the mobilization	2052,1	(79,0 - 5886,2)	1168,9	(982,6 - 1811,6)	<b>&lt;0,001</b>
Cost of the PBSC process	3427,4	(1905,4 - 8108,2)	3356,8	(249,5 - 10410,7)	0,644
Total cost	5479,5	(2548,7 - 12043,3)	4525,7	(1707,49 - 12161,8)	<b>&lt;0,001</b>

**TABLE 5 : Whole cohort results**

## **DHAP and BEAM:**

In order to have a more homogeneous and pertinent population, we selected only patients who had DHAP chemotherapy before mobilization and BEAM conditioning regimen:

### ***Demographic characteristic:***

We included 223 patients in this analysis subset (57% of the entire population study), 159 with Pegfilgrastim, and 64 with standard GCSF (Filgrastim 78%, Lenograstim 22%). Demographic characteristics and results are summarized in table 6 and 7.

There was no statistical difference between the two groups in terms of body weight, age, gender, diagnosis, Ann-Arbor stage, medullar involvement, exposure to alkylating agents, purine analogs, bendamustine or radiotherapy. Patients in the standard group were more likely to achieve a CR (32% versus 54%; p=0,01).

### ***Mobilization procedure :***

The rate of successful mobilization ( $\geq 2.10^6$  CD34/kg) was excellent and equal in the two groups (95% in the two groups). All the patients in the experimental group received one dose of Pegfilgrastim. The median number of injections was 10 (5 - 24) in the standard group (p<0,001).

Time from chemotherapy to the first apheresis was statistically different (14 days versus 13 days; p=0,04). The peak of peripheral circulating CD34+ cells was delayed (14 days (11 -21), versus 13 days (9 - 18); p< 0,001) and lower (66/mm<sup>3</sup> (5 - 661) versus 107/mm<sup>3</sup> (5 - 1007); p=0,04) in the experimental group. The yield of total CD34+ was not statistically different ( $6,09 \times 10^6$  CD34/kg (0 - 35,8) for Pegfilgrastim versus  $6,83 \times 10^6$  CD34/kg (0 - 71,6) p=0.068). There was no difference in the number of apheresis (1 in each arm, p =0,1). The target graft of  $2 \times 10^6$  CD34/kg was achieved at the first apheresis product in 81% of the standard group and in 79% of the experimental group.

Forty-nine patients (76,5%) in the standard group and 115 (77,3%) in the experimental group proceeded to ASCT.

### ***PBSC process:***

After thawing, the loss rate of CD34+cells was also less important in the experimental compared to the standard group (26,56% (1,9 - 55,96) versus 34,15% (-43,1 - 64,08); p =0,02). Similarly, the viability of the CD34+ cells was better (89,7% versus 83,6%, p = 0,01).

The number of infused CD 34+ cells/kg was  $4,16 \times 10^6$  CD34/kg versus  $4,67 \times 10^6$  CD34/kg ( $p = 0,37$ ) and the number of infused viable CD34+ cells/kg was  $3,65 \times 10^6$  CD34/kg versus  $3,74 \times 10^6$  CD34/kg ( $p=0,7$ ) in the experimental and standard groups respectively.

#### ***Engraftment:***

For the engraftment subanalysis, only the BEAM conditioning regimen was considered: 42 patients from the standard group and 115 from the experimental group.

The experimental group had a more rapid neutrophil engraftment (11 days (9- 29) versus 12 days (9- 19) ;  $p=0,005$ ) but it doesn't translate in a shorter median duration of aplasia (9 days ( 7 - 10 ) versus 10 days (5 -19) ;  $p=0.86$ ). This could be explained by a delayed onset of neutropenia in the standard group (Day 3 versus Day 2;  $p=0,09$ ). The TRM, transfusion need, and hospitalization length were not different from the whole cohort.

#### ***Cost analysis:***

As for the entire cohort, the use of Pegfilgrastim was less expensive compared to standard G-CSF. Cost details are summarized in table 7.

DHAP and BEAM	Standard	Pegfilgrastim	p
Number of patients	64	159	
Sex			0,24
Male	47 (73,4%)	104 (65,4%)	
Female	17 (26,6%)	55 (34,6%)	
Body weight, median (range)	69 (47-106)	72 (43 - 169)	0,4
Age, median (range)	<b>57 (22-69)</b>	<b>55 (19-70)</b>	<b>0,07</b>
Distance Domicile-EFS (km), median (range)	73,2 (2,8-217)	89,8 (1,4-268)	0,93
Diagnosis n (%)			
DLBCL	32 (50%)	68 (42,8%)	
Burkitt's Lymphoma	0	1 (0,6%)	
Follicular Lymphoma	12 (18,75%)	23(14,5%)	
Mantle Cell Lymphoma	14 (21,9%)	24 (15,1%)	
Lymphoplasmacytic Lymphoma (WM)	0	1 (0,6%)	
B NHL without precision	1 (1,6%)	3 (1,9%)	
Hodgkin Lymphoma	3 (4,7%)	25 (15,7%)	
T Cell Lymphoma	2 (3,1%)	14 (8,8%)	
Ann Arbor status at diagnosis n (%)			0,213
I	7 (11,3%)	7 (4,5%)	
II	8 (12,9%)	19 (12,3%)	
III	11 (17,7%)	21 (13,6%)	
IV	36 (58%)	107 (69,5%)	
Medulary localisation at diagnosis n (%)	18 (36%)	54 (39,5%)	0,315
Number of previous treatment line	2 (1-4)	2 ( 1-4)	0,332
Exposure to alkylating agents	100%	100%	
Exposure to purin analogue	1 (1,6%)	0	0,283
Exposure to bendamustine	0	3 (1,9%)	0,56
Exposure to radiotherapy	9 (14,5%)	19 (12,1%)	0,63
Response (CT-Scan)			0,206
RC or Rcu	36 (58%)	69 (46%)	
Others	26 (42%)	81 (54%)	
Response (PET-CT)			0,01
RC	<b>27 (54%)</b>	<b>41 (32%)</b>	
RP	10 (20%)	41 (32%)	
Others	13 (26%)	46 (36%)	
Type of GCSF			
Pegfilgrastim NEULASTA		159 (100%)	
Filgrastim NEUPOGEN	12 (24%)		
Filgrastim Biosimilar	26 (52%)		
Lenograstim	12 (24%)		
Dosage			
Single dose 6mg		159 (100%)	
5µg/kg	17 (26,6%)		
10µg/kg	25 (39,1%)		
Mobilization chemotherapy			
DHAP Based	64(100%)	159 (100%)	
Autologous Stem Cell transplantation	52 (81,2%)	126 (79,7%)	0,799
Intensive chemotherapy realised			
BEAM	45 (70,3%)	118 (74,2%)	

TABLE 6 : Demographic characteristics of the DHAP mobilized patients

Endpoints : DHAP and BEAM	Standard	n=64	Pegfilgrastim	n=159	p
<b>Successful mobilization &gt; 2.10^6 CD34/kg</b>	<b>95,31%</b>	<b>n =61</b>	<b>95,60%</b>	<b>n=152</b>	<b>1,00</b>
For the mobilization axis :					
Number of GCSF injection	10	(5 - 24)	1	(1 - 4)	<0,001
Delay from chemotherapy to the first apheresis	13	(9 - 18)	14	(2 - 20)	0,04
Delay from GCSF start to the first apheresis	8	(4 - 14)	9	(5 - 32)	<0,001
Peripheral circulating CD34+ cells peak value	107,24	(5 - 1007)	66,45	(5 - 661)	0,04
Delay from chemotherapy and the peak value	13	(9 - 18)	14	(11 - 21)	<0,001
Total CD34+ yield	6,83	(0 - 71,6)	6,09	(0 - 35,8)	0,068
Product > 2.10^6 CD34 obtained in one apheresis	89%	n = 57	86%	n=136	0,55
Product > 2.10^6 CD34/kg at the first apheresis	81%	n=52	79%	n=125	0,72
Number of apheresis	1	(0 - 4)	1	(0 - 4)	0,102
For the PBSC process :		<b>n=49</b>		<b>n = 123</b>	
Loss rate of CD34 cells after thawing	34,15%	(-43,1 - 64,08)	26,56%	(1,9 - 55,96)	<b>0,02</b>
Number of CD 34+ cells/kg infused	4,67	(1,3 - 24,79)	4,16	(1,3 - 27,17)	0,37
Viability of the CD34+ cells infused	83,60%	(48,39 - 99)	89,69%	(61 - 98,95)	<b>0,01</b>
Number of viable CD34+ cells/kg infused	3,74	(1,0 - 20,1)	3,65	(0,97 - 25,81)	0,7
For the engraftment :		<b>n= 42</b>		<b>n= 115</b>	
Duration of aplasia	10	(5 - 19)	9	(7 - 10)	0,85
Time from AutoSCT to neutrophil engraftment	12	(9 - 19)	11	(9 - 29)	<b>0,005</b>
Transfusions needed	100%		100%		
Red cell product	4	(0 - 8)	4	(0 - 12)	
Platelet product	3	(1 - 11)	3	(0 - 26)	
Transplant related mortality (TRM)	4,7%	n = 2	1,70%	n=2	
Length of hospitalization	21	(13 - 35)	21	(12 - 103)	
For the cost analysis :					
Cost of the mobilization	1417,5	(1022,6 - 2527,7)	1129,8	( 982,6 - 1811,6)	<b>&lt;0,001</b>
Cost of the PBSC process	2492,6	(1473,6 - 8108,2)	2492,6	(249,54 - 10410,7)	
Total cost	4484,7	(2548,7 - 10877,2)	3623,3	(1814,3 - 12161,8)	0,055

**TABLE 7 : RESULTS of DHAP mobilized patients and intensified with BEAM**

## **Discussion:**

There are limitations in our study that need to be highlighted: this is a retrospective study with patient's loss of follow-up as well as loss of significant data. Hence some secondary endpoints could not be analysed. However, while the EFS center of Bordeaux is the only one to be accredited for the collection and storage of PBSC graft in Aquitaine, the risk of missing patients was weak. We included all the patients who had a peripheral CD34 dosage in order to manage an apheresis. Mobilization and PBSC process data were collected prospectively, the forms were not standardised for the study but fulfilled according to JACIE recommendations and EFS good practices. We were not able to include the patients mobilized with standard cytokine from 2010 to 2014 due to a lack of systematic record at the EFS. This could result in a selection bias. Data from EFS center were cross-linked with medical records of the University Hospital of Bordeaux and the General Hospital of Bayonne in order to fulfil all endpoints. Another limitation is that only one person has completed the database without a second control, leading to potential mistakes. Finally, it is important to note that, in our Pegfilgrastim mobilization procedure, we included additional injections of Filgrastim if the first apheresis yield did not reach the target leading also to possible bias.

Thanks to JACIE recommendations, we have prospectively recorded data for most endpoints of the study. Furthermore our population is a non-selected population reflecting results in real-life setting for the Pegfilgrastim mobilization after chemotherapy for lymphoma. Moreover the sample size allows us to draw significant conclusions considering particularly the thawing features of the grafts.

Pegfilgrastim was more convenient with only one injection compared to 12 for the standard arm. These results are in accordance with previous published comparative studies (37, 38). The number of apheresis and blood volume treated were similar in both arms.

It is important to note that despite the large population studied, there is no difference in terms of failure mobilization (9,05% in the experimental arm and 8,23% in the standard arm). This success rate is really encouraging when the expected failing rate is 15% in the literature (60). In the field of mobilization for lymphomas, previous studies report a failure rate from 0% to 31% for Pegfilgrastim and from 4 to 28% for Filgrastim (37, 38, 42, 45). The success rate is even better in the DHAP subanalysis (95%), this is in line with the 8 % failure rate reported in the CORAL study in the DHAP arm (3).

Peripheral CD34+ cells peak were less higher in the Pegfilgrastim group (56/mm<sup>3</sup>) when compared to the standard group (85/mm<sup>3</sup>). This coincide with the previous controlled studies which reported lower peak value (20,2 to 71 CD34/mm<sup>3</sup>) for Pegfilgrastim (versus 28 to 77 CD34/mm<sup>3</sup> for Filgrastim) even if the statistical difference was not. Non controlled studies like the one performed by Nosari *et al.* found a higher peak with

Pegfilgrastim (up to 171,2 CD34/mm<sup>3</sup>), but also patients were younger, less treated and with less advanced disease (median age 43, stade 1-2 for half of patients, one previous line) (34,35,42).

The use of Plerixafor in case of mobilization failure is possible and effective in association with Pegfilgrastim, furthermore it allows an improvement of 3,4 fold of the CD34+ Yield (43, 44, 58). Plerixafor use was needed for 15 patients with failure of mobilization (10 in the standard arm, and 5 in the Pegfilgrastim arm). Only one patient had concomitant use of Pegfilgrastim and Plerixafor, and he succeeded to mobilize.

Pegfilgrastim CD34 + yield was lower than standard mobilization (5,175 and 6,3 respectively) but after thawing, and thanks to a better CD34+ cells viability and recovery, the quantity of viable cells infused were similar in the two arms (3,34 and 3,5 respectively). In previous lymphoma studies for lymphoma (34-45), Pegfilgrastim median CD34+ yield varied from 3 to  $17,3 \times 10^6$  CD34/kg. This disparities of yield was observed for Filgrastim mobilization too (range 4,5 to  $12,3 \times 10^6$  CD34/kg) (3, 37, 38, 45, 61, 62, 63). This reflects the high inter-individual disparity for stem cell mobilization, miscellaneous mobilizations protocols, different mobilization target and small size sample of previous studies (14). When the mobilization procedure was more homogeneous (DHAP subgroup), yields were not statistically different even if a trend remained (6,09 and 6,83 respectively). However, it's worthy to note that a proportion of patients received additional injections of Filgrastim when the first apheresis was ineffective. This was based on studies of Kroshinsky *et al.* and Frueauf *et al* (36,49). The hypothesis was that Pegfilgrastim levels may fall slightly as marrow recovery (eg. after myelosuppression) leads to an increase in the number of immature myeloid cells bearing G-CSF receptors, thus 'consuming' available Pegfilgrastim. One report of Pegfilgrastim plus mobilizing chemotherapy, in heavily treated patients with myeloma and lymphoma, demonstrated that 25% of patients may experience a dip in CD34 mobilization as neutrophil recovery occurs (36); an effect that could maybe be abrogated by providing an additional dose of regular Filgrastim at that time (allowing 40% of mobilization success). However all the other mobilization studies are not using this approach and have similar results (34,35,37-42,45,47,51,58).

The modest yield of Pegfilgrastim in the whole study population could be associated to factors known to alter the mobilization: female sex, patients more heavily pre-treated, disease status other than complete response and bone marrow involvement (64). In controlled studies evaluating Pegfilgrastim for mobilization in lymphomas (32, 37, 45) CD34+ cells yield was also more important with standard mobilization (significance level was only reached in the study of Partanen *et al.*).

With the systematic measure of the CD34+ loss after thawing and the viability of these cells, we showed that cells that are mobilized with Pegfilgrastim are more resistant to the freezing-thawing process and more viable at the end of the process. We hypothesize that recovery, viability (measured here) and apoptosis are three parameters that might reflect the same kinetic process of toxic damage induced by the cryopreservation procedure.

Known factors that could alter the graft post thaw recovery are neutrophil concentration in the graft, and the DMSO concentration. However in our study, DMSO concentration was the same in all grafts (10% DMSO), the concentration of nucleated cells was strictly regulated also and standardized in each freezing pool. Foïs *et al.* (65) reported that the neutrophil concentration alter the total recovery because of the low resistance of the neutrophil to cryopreservation, but neutrophil concentration doesn't seem to influence the CD34+ cells and lymphocytes cells recovery (66). The difference of cryoresistance between CD34+ cells and neutrophils is supposed to be due to the different cellular membrane composition and the higher osmotic inactive volume of CD34+cells. Hence, neutrophils are less protected from hypertonic shock and ice crystal formation. Some data suggest that the more immature the cells are the more resistance to cryopreservation is higher as described by Ojeda-Uribe *et al.* who showed that CD34+ CD38- cells are more resistant than CD34+ CD38+ cells (67).

In the study of Partanen *et al.* the viability rate was 85% for Pegfilgrastim, 90% for Lipogfilgrastim and only 65% for Filgrastim. As Partanen *et al.*, we found that the viability of the CD34+ cells is better after mobilization with Pegfilgrastim and that it overcomes the modest yield. Therefore we suggest that the advantage in recovery and viability of the CD34+ cells of our experimental arm is due to a greater number of hematopoietic stem cells within the CD34+ population (68).

In addition to the CD34+ count, our study showed that the major predictor factor for a quick engraftment is the viability of the CD34+ cells infused to the patient. Evaluation of CD34 cell viability with 7AAD is predictive of the clonogenics assays results in vitro, and of the platelets and neutrophils engraftment in vivo (66, 69, 70). Abrahamsen *et al.* described that viable CD34+ had no benefit in the prediction of the engraftment kinetics compared to the total CD34+ cell dose, measured in the fresh product, however this study was done with only one mobilization procedure (i.e. with Filgrastim) (76). Here we show that there is variability in viability and recovery depending on the GCSF, underlining the usefulness of the CD34+ viable cells evaluation as recommended by JACIE guidelines (56). The number of CD34+ viable cells alone is not a guarantee of engraftment success (71), because it doesn't take into account the apoptosis induction in these cells (measured by Annexin V or FLICA). Even if the yield of CD34+ cells is more important with standard mobilization, this is not resulting in an improvement of the neutrophil engraftment as expected contrary to Pegfilgrastim mobilization which seems to allow a faster neutrophil engraftment mainly in the DHAP subset of patients.

In accordance with the studies from Bassi *et al.* and Russel *et al.*, the median time from AutoSCT to neutrophil engraftment was not statistically different (11 and 12 days). In similar conditions, reported median times to neutrophil engraftment varied from 8 days to 12 days for Pegfilgrastim and from 8 to 11,5 for Figrastim (38, 41, 61, 62, 72) . The main known factor that accelerates the hematopoietic recovery is the number of CD34+ cells in the graft (57, 73). It is well described for Filgrastim mobilized grafts where Weaver *et*

*al.* reported a neutrophil engraftment period of 8 days for grafts  $> 12,5 \times 10^6$  CD34/kg and 11 days for poor grafts ( $0,5$  to  $2,5 \times 10^6$  CD 34/kg).

There is no convincing data suggesting any advantage of standard G-CSF over Pegfilgrastim and our results are in line with the published data. At the opposite, when analysing the subgroup of patients who received DHAP, we found that despite a similar number of CD34+ cells in the graft, Pegfilgrastim resulted in a faster neutrophil engraftment compared to standard G-CSF. These results are similar to those reported by Partanen *et al.*(45) in lymphoma patients. Similar results have been reported in myeloma patients (48,50, 52)

For lymphoma patients, it is also reported a faster engraftment with pegylated GCSF (Lipegfilgrastim and Pegfilgrastim) mobilized graft. The main explanation of the authors is that the CD34+ cells yield is better with Lipegfilgrastim but this data alone doesn't explain the very good results obtained with Pegfilgrastim mobilization.

BRUNS *et al.* (68) compared the molecular and functional characteristics of the CD34+ cells mobilized by pegylated G-CSF to those mobilized by unconjugated G-CSF. Greater numbers of hematopoietic stem cells, common myeloid progenitors, and fewer megakaryocyte-erythrocyte progenitors were found in the pegylated-G-CSF-mobilized CD34+ cells. In the Peg-G-CSF-mobilized CD34+ cells, gene expression found a gene expression pattern reflecting an earlier progenitor cell type. On the other hand, genes associated with erythroid differentiation and late stages of myeloid maturation along with the granulocytic lineage were expressed at 2- to 16-fold lower levels in Peg-G-CSF- compared to G-CSF mobilized CD34+ cells and this was confirmed with the functional assays. Furthermore, Peg-G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells express higher levels of proliferation-associated genes. In line with this, they found a greater cycling activity (S phase  $>$  G0-G1 phase). In the same way there was a higher expression of HOXA9 in the Pegfilgrastim mobilized hematopoietic stem cells. This could confer higher reconstitution ability (74).

Another explanation is the presence of more nucleated cells mobilized with the standard mobilization. Recently Desoutter *et al.* reported that high rate of neutrophils in the graft can induce CD34+ cells apoptosis, via caspase pathway activation through the cryopreservation and thawing process (39). In our study blood leucocytes level at the first apheresis were higher in the standard arm, as well as the number of nucleated cells after thawing ( $p<0,05$ ). The difference remains significant in the DHAP subgroup (see table 6). Therefore we suggest that Pegfilgrastim mobilizes less neutrophils resulting in a weak apoptosis induction. Our hypothesis is that this difference in apoptosis could change the neutrophils engraftment (39, 58, 75), but it should be confirmed in future studies.

Median (range)	Standard	Pegfilgrastim	p
Leucocytes blood level before first apheresis	20,6 (0,994 ; 113)	10,1 (0,7 ; 66,1)	<0,001
Total nucleated cells post thaw	4,05 (1,23 ; 16,51)	2,98 (0,67 ; 27,6)	0.004
<b>DHAP subanalysis</b>			
Leucocytes blood level before first apheresis	20,3 (2,68 ; 91,9)	12,3 (1,6 ; 39,6)	0.002
Total nucleated cells post thaw	4,15 (1,46 ; 16,51)	2,95 (0,67 ; 12,63)	0.01

**TABLE 8 : Filgrastim mobilizes more leucocytes**

We found that a fast neutrophil engraftment had no clinical benefit either in shortening the aplasia or the hospitalization length. Number of transfusions, duration of hospitalization and TRM were similar in the two groups. This was in line with previous studies (36-38, 40, 41, 45).

The analysis of infectious complications was not taken into account in our study. Despite the fact that previous studies (34-44) had not found any significant difference between Pegfilgrastim and Filgrastim mobilized grafts, Partanen *et al.* (45) reported a higher rate of febrile neutropenia in the Pegfilgrastim arm and a similar documented infection in both arms.

Long-term data of engraftment are scarce but promising. Tricot *et al.* (58) reported better hemoglobin and platelet levels at 2 and 3 month post ASCT and these results were confirmed by Partanen. This is not considered as a clinical benefit even if a hemoglobin improvement could improve the quality of life. Also, early lymphocyte recovery after ASCT (D15-ALC) has been described to affect PFS and OS in lymphoma (59). However, to date, the study performed by Partanen *et al.* is the only one in which immune recovery was evaluated in this setting and no difference was found between Filgrastim, Pegfilgrastim or Lipegfilgrastim.

The standard mobilization with a dose of the 10µg/kg of non-pegylated GCSF, widely used in Aquitaine, was the only reason why the cost differed between Pegfilgrastim and Standard mobilization arm (4525 € vs 5479 €). After chemotherapy, standard mobilization with G-CSF should remain at 5 µg/kg (and not 10µg/kg). Mobilization with Filgrastim at 10µG/kg after chemotherapy is expensive and useless to improve significantly the yield or the engraftment (62). Compared with a standard mobilization with non-pegylated GCSF at 5µg/kg, the cost difference was no longer statistically different (mobilization mean cost GCSF 5µg/kg : 1218 €).

Partanen (45) reported similar results between Filgrastim and Pegfilgrastim cost. We realize that their hospital price for Filgrastim was very low and this can explain the same final cost between the two groups. In our study all the GCSF administration were done at home and the apheresis procedure on an out-patient basis.

Our cost analysis is already obsolete: in 2018 and 2019 Pegfilgrastim biosimilars were labelled in France, resulting in a less expensive cost of both NEULASTA and its biosimilars. Therefore, mobilization with Pegfilgrastim will be the most economical if the ratio of the price between Filgrastim and Pegfilgrastim remains the same.

DCI	Commercial name	Cost
Pegfilgrastim 6mg	NEULASTA	785,13 € (-19,8% since 2018)
Pegfilgrastim 6mg	PELGRAZ	601,96 €
Pegfilgrastim 6 mg	ZIEXTENSO	596,92 €
Pegfilgrastim 6 mg	PELMEG	596,92 €
Filgrastim 30	ZARZIO 30	69,46 € (-9,2% since 2018)
Filgrastim 48	ZARZIO 48	112,02 € (-5,9% since 2018)

**TABLE 9 : Evolution of Pegfilgrastim prices and biosimilar filgrastim prices in 2019**

## Conclusion

To the best of our knowledge, we present here the largest retrospective comparison between Pegfilgrastim and standard cytokine for peripheral stem cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. This is a non-selected population of the Aquitaine region allowing a robust evaluation of Pegfilgrastim mobilization. Our results demonstrate that the use of Pegfilgrastim is as effective, more convenient and less expensive than the standard mobilization.

## **Discussion :**

Dans notre procédure de mobilisation avec Pegfilgrastim, nous avions prévu des injections supplémentaires de Filgrastim si la première cytaphérèse ne permettait pas d'obtenir le greffon voulu. Cette attitude était basée sur les essais cliniques de Kroshinsky et al. et de Frueauf et al. (36,49). L'hypothèse avancée est que les taux de Pegfilgrastim puissent chuter rapidement lors de la reconstitution médullaire, dû à l'augmentation massive des cellules immatures myéloïdes porteuses du récepteur au GCSF, « consommant » ainsi le Pegfilgrastim disponible. En effet Kroshinsky rapporte dans son étude chez des patients atteints de myélomes et de lymphomes lourdement traités que 25% des patients ont une diminution de la mobilisation des cellules CD34+ lors de la reconstitution des polynucléaires neutrophiles. Les auteurs suggèrent alors que cet effet pourrait être diminué en injectant dans cette situation une dose additionnelle de Filgrastim (permettant alors 40% de succès de mobilisation). Cependant toutes les autres études de mobilisation avec Pegfilgrastim n'utilisent pas cette approche et ont des résultats similaires aux études de Kroshinsky et Frueauf (34,35,37-42,45,47,51,58).

Il existe des limites à notre étude qui doivent être soulignées. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, il peut y avoir une perte de patients, et une perte significative de données. Ainsi certaines données manquantes n'ont pas permis l'analyse de critères de jugements secondaires. Nous avons inclus tout patient se présentant à l'EFS Aquitaine de Bordeaux pour réaliser un premier dosage des cellules CD34+ périphériques avec pour objectif de réaliser un prélèvement de cellules souches périphériques. L'EFS Aquitaine étant le seul organisme à réaliser les recueils de cellules souches en Aquitaine, cela limite le risque de perte de patients. Les données concernant la mobilisation et de cryopréservation ont été collectées de manière prospective, les questionnaires n'étaient pas standardisés pour l'étude mais conformes aux recommandations JACIE complété par les recueils médicaux de l'EFS. Du fait de l'absence de recueil systématique pour les patients mobilisés de manière standard sur la période 2010-2014 , nous n'avons pas pu inclure ces patients pour qui les méthodes de mobilisation n'étaient pas précisées. Ceci peut éventuellement entraîner un biais de sélection non négligeable. Les données de l'EFS étaient croisées de manière rétrospective avec les données des recueils médicaux du CHU de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne afin d'obtenir les informations concernant les différents critères de jugements. Une autre limite est qu'une seule personne a réalisé la base de données sans une seconde lecture externe.

Grâce aux recommandations du JACIE, notre étude dispose de données recueillies prospectivement pour la majorité des critères de jugements établis. De plus notre population est une population non sélectionnée reflétant des résultats de vie réelle pour la mobilisation après chimiothérapie pour lymphome. La taille de notre échantillon (représentant la totalité de la population traitée en Aquitaine sur cette période), nous permet d'établir des conclusions significatives notamment sur les caractéristiques de décongélations des greffons.

L'administration du Pegfilgrastim est plus pratique avec seulement une injection en médiane contre 12 avec la mobilisation standard. Ces résultats correspondent avec ceux publiés dans les précédentes études comparatives (37,38). Le nombre d'aphérèse et de volume sanguin traité nécessaires sont similaires dans les deux bras.

Malgré la grande population étudiée, aucune différence n'a été retrouvée en termes d'échec de mobilisation (9,05% et 8,23% pour la mobilisation avec Pegfilgrastim et mobilisation standard respectivement). Ces résultats sont meilleurs que ceux décrits dans la littérature avec un taux d'échec attendu de 15%. Dans le cas de la mobilisation pour des lymphomes, les taux d'échecs décrits allaient de 0% à 31% pour le Pegfilgrastim et de 4 à 28% pour le Filgrastim (37, 38, 42, 45).

Le taux d'échec est encore moins important dans notre analyse des patients mobilisés par DHAP (5%), ce qui correspond au taux d'échec de 8% rapporté dans l'étude CORAL avec le bras DHAP (3).

Le pic sanguin de cellules CD34+ était moins important avec Pegfilgrastim (56/mm<sup>3</sup>) qu'avec la mobilisation standard (85/mm<sup>3</sup>). Ces résultats sont concordants avec les précédentes études (37,38) comparatives qui rapportaient des pics plus faibles (20,2 à 71 CD34/mm<sup>3</sup>) pour Pegfilgrastim (contre 28 à 77 CD34/mm<sup>3</sup> pour Filgrastim) même si la différence n'était pas toujours statistiquement significative. Des études non contrôlées comme celle réalisée par Nosari *et al.* ont montré des pics plus importants avec le Pegfilgrastim (jusque 171,2 CD34/mm<sup>3</sup>), mais les patients étaient plus jeunes, moins traités, avec des maladies moins avancées (âge médian 43 ans, la moitié des patients sont en stade 1-2, une ligne de traitement antérieure). (34, 35, 42).

L'utilisation du Plerixafor dans le cas d'échec de mobilisation est possible et efficace en association avec Pegfilgrastim. Il permet d'augmenter de 3,4 fois la quantité de cellules CD34+ collectées (43, 44, 58). Quinze patients ont nécessité l'utilisation de Plerixafor pour un échec de mobilisation (10 avec le bras standard et 5 avec le bras expérimental). Seulement un patient a eu à la fois Pegfilgrastim et Plerixafor (Plerixafor « à la demande » (30)) permettent de mobiliser un greffon satisfaisant.

Les greffons recueillis avec Pegfilgrastim étaient moins riches en cellules CD34+ qu'avec la mobilisation standard ( $5,175 \times 10^6$  CD34/kg et  $6,3 \times 10^6$  CD34/kg respectivement). Mais après décongélation, grâce à une meilleure récupération et viabilité des cellules CD34+, la quantité de cellules CD34+ viables injectées était similaire dans les deux bras ( $3,34 \times 10^6$  CD34/kg et  $3,5 \times 10^6$  CD34/kg respectivement).

Dans les études contrôlées portant sur la mobilisation des lymphomes, les greffons médians mobilisés avec Pegfilgrastim varient de 3 à  $17,3 \times 10^6$  CD34/kg. Cette disparité a également été observée avec les greffons médians mobilisés par Filgrastim (de 4,5 à  $12,3 \times 10^6$  CD34/kg) (3, 37, 38, 45, 61, 62, 63). Ceci reflète la grande variabilité inter individuelle de mobilisation de cellules souches hématopoïétiques, la diversité des protocoles de mobilisations (chimiothérapies) et l'absence de consensus sur le greffon cible(14). Lorsque la procédure de mobilisation est plus homogène (sous analyse des patients mobilisés avec DHAP), les greffons

collectés n'étaient pas statistiquement différents, même si une tendance persiste ( $6,09 \times 10^6$  CD34/kg et  $6,83 \times 10^6$  CD34/kg pour Pegfilgrastim et le standard respectivement).

La différence de richesse des greffons observée entre les deux groupes de l'analyse globale pourrait être associée à des facteurs connus pouvant altérer la mobilisation : patients plus lourdement traités, maladie non en réponse complète, envahissement médullaire, plus de femmes dans le groupe Pegfilgrastim (64).

Dans les études contrôlées évaluant la mobilisation par Pegfilgrastim dans le cadre de lymphomes (32, 37, 45), les greffons recueillis avec la mobilisation standard étaient également plus riches en cellules CD34+ (le seuil de significativité a été atteint seulement dans l'étude de Partanen *et al.*).

Avec la mesure systématique du rendement et de la viabilité des cellules CD34+, nous montrons que les cellules mobilisées par Pegfilgrastim sont plus résistantes au procédé de congélation-décongélation et plus viable à la fin du processus.

Nous suggérons que le rendement, la viabilité et l'induction de l'apoptose des cellules CD34+ sont probablement 3 paramètres reflétant une même cinétique de toxicité induite par la procédure de cryopréservation.

Les facteurs décrits altérant le rendement après décongélation sont la concentration cellulaire du greffon et la concentration en DMSO. Ces facteurs étaient contrôlés, la concentration en DMSO était standardisé à 10% et la concentration de cellules nucléées était également mesurée et standardisée dans chaque poche de congélation. Ces facteurs n'expliquent pas la différence de résultats obtenus entre nos deux groupes.

Foïs *et al.* (65) décrivent qu'une proportion élevée de PNN altère le rendement leucocytaire du fait d'une faible résistance des PNN à la congélation. Mais en s'intéressant aux différentes populations cellulaires, une proportion élevée de PNN n'impacte pas le rendement des cellules CD34+ ni celle des lymphocytes (66). Le rendement leucocytaire moins bon est donc seulement du à la destruction accrue des PNN lors de la congélation. La différence de résistance à la congélation entre les cellules CD34+ et les PNN serait du à une composition différente de la membrane cellulaire et un plus grand volume cellulaire osmotiquement inactif des cellules CD34+. Par conséquent, elles seraient mieux protégées du choc hypertonique et de la formation des cristaux de glace.

Des données suggèrent que plus la cellule est immature et plus elle est résistante à la congélation : Ojeda-Uribe *et al.* qui démontrent que les cellules CD34+ CD38- sont plus résistantes que les cellules CD34+ CD38+ (67).

Dans leur étude, Partanen et al. montrent également des taux intéressants de viabilité des cellules CD34+ de 85% pour Pegfilgrastim, 90% pour Lipegfilgrastim et de seulement 65% pour Filgrastim. Nous

trouvons également une meilleure viabilité avec la mobilisation par Pegfilgrastim. Ceci permet probablement de compenser la différence de richesse initiale des greffons.

Nous suggérons que l'avantage en rendement et en viabilité des cellules CD34+ du bras expérimental serait lié à un plus grand nombre de progéniteurs et de cellules souches hématopoïétiques dans la population CD34+, comme déjà décrit (68).

Dans notre étude, le facteur prédictif le plus lié à la prise de greffe était la quantité de cellules CD34+ viables injectées au patient. L'évaluation des cellules CD34+ viable, notamment par 7AAD, est prédictif des tests clonogéniques et est un bon indice prédictif des complications infectieuses et de la reconstitution hématopoïétique de la lignée mégacaryocytaire et dans une moindre mesure granulocytaire (66, 69, 70).

Abrahamsen *et al.* (76) prétendent que l'évaluation des cellules CD34+ viables n'apporte pas de bénéfice pour prédire la cinétique de la reconstitution hématopoïétique lorsqu'elle est comparée à la mesure des cellules CD34+ avant congélation. Cette étude a cependant été réalisée avec une seule méthode de mobilisation (i.e. avec Filgrastim). Dans notre étude nous montrons qu'il existe une variabilité de la viabilité et du rendement cellulaire en fonction du GCSF utilisé. Ceci souligne l'intérêt d'une mesure des cellules CD34+ viables comme recommandé par JACIE (56). Les cellules CD34+ viables après décongélation ne sont pas une garantie de succès de prise de greffe, probablement parce qu'elle ne prend pas en compte d'autres paramètres pouvant altérer la reconstitution hématopoïétique comme les phénomènes d'apoptose induite par la congélation (pouvant être facilement évaluables avec Annexin V ou FLICA).

Ainsi même si les greffons initiaux étaient plus riches en cellules CD34+ avec la mobilisation standard, ceci ne s'est pas traduit comme attendu par une sortie d'agranulocytose plus rapide. A l'inverse, les greffons mobilisés par Pegfilgrastim semblent permettre une sortie d'agranulocytose plus rapide.

Dans l'analyse globale le temps médian entre la greffe et un taux de PNN >500/mm<sup>3</sup> n'était statistiquement pas différent (11 jours avec Pegfilgrastim et 12 avec la mobilisation standard) comme dans les études de Bassi *et al.* et de Russel *et al.* Ces études ont retrouvé dans des conditions similaires un temps médian de 8 à 12 jours pour Pegfilgrastim et de 8 à 11,5 jours pour Filgrastim (38, 41, 61, 62, 72). Le facteur majeur déjà connu accélérant la reconstitution hématopoïétique est la quantité de cellules CD34+ contenues dans le greffon, ainsi plus le greffon est riche et plus rapide est la sortie d'aplasie (57, 73). Ainsi d'après Weaver *et al.*, la sortie d'agranulocytose est prévue à 8 jours pour des greffons très riches (>12,5 x 10<sup>6</sup> CD34/kg) et à 11 jours pour des greffons pauvres (0,5 à 2,5 x 10<sup>6</sup> CD34/kg).

A notre connaissance, aucune étude comparative n'a montré un avantage significatif en termes de reconstitution hématopoïétique en faveur de Filgrastim lorsqu'il était comparé à Pegfilgrastim.

Dans notre analyse en sous groupe des patients mobilisés après DHAP et GCSF, la richesse des greffons en cellules CD34+ n'est plus statistiquement différente et les patients mobilisés avec Pegfilgrastim ont une

sortie d'agranulocytose plus précoce. Dans la méta-analyse réalisée par Kim *et al.*, la mobilisation avec Pegfilgrastim était également associée à une sortie d'agranulocytose plus précoce pour les patients atteints de myélome, en lien avec trois études montrant un résultat significatif (48, 50, 52).

Dans le cadre des études chez les patients atteints de lymphomes, seuls Partanen *et al.* (45) ont rapporté un résultat significatif. Ils retrouvent une sortie plus rapide d'agranulocytose en faveur des GCSF pegylés (Lipegfilgrastim et Pegfilgrastim). L'explication avancée par les auteurs est la plus grande richesse en cellules CD34+ dans les greffons notamment avec le Lipegfilgrastim. Cependant cela n'explique pas les bons résultats obtenus avec Pegfilgrastim (greffons moins importants qu'avec Filgrastim).

Brunns *et al.* (68) ont comparé les caractéristiques fonctionnelles et moléculaires des cellules CD34+ mobilisées par du Pegfilgrastim à celles mobilisées avec du GCSF non conjugué. Ainsi parmi la population CD34+ mobilisée par Pegfilgrastim, il y avait un plus grand nombre de cellules souches hématopoïétiques, un plus grand nombre de progéniteurs communs myéloïdes, moins de progéniteurs mégacaryocytaires et érythroïdes. L'étude de l'expression génique de ces cellules retrouve un profil reflétant une plus grande immaturité des cellules. Par ailleurs, les gènes impliqués dans la maturation érythroïde et dans les stades tardifs de la maturation myéloïde étaient exprimés 2 à 16 fois moins par rapport aux cellules CD34+ mobilisées par GCSF standard. Ces données ont été confirmées par les tests fonctionnels (tests clonogéniques). De plus, les cellules mobilisées par Pegfilgrastim exprimaient de plus haut niveaux de gènes associés à la prolifération cellulaire, ce qui était concordant avec une plus grande activité du cycle cellulaire (phase S > phases G0 et G1). Au sein des cellules souches hématopoïétiques cela se manifestait par une plus grande expression du gène HOXA9. A la vue de ces résultats, les auteurs suggèrent donc une plus grande capacité de reconstitution hématopoïétique (74).

Une autre explication serait la présence d'un nombre plus élevé de cellules nucléées totales mobilisées avec la mobilisation standard. Desoutter *et al.* ont rapporté récemment qu'un taux élevé de PNN dans le greffon induit l'apoptose des cellules CD34+ au cours du processus de cryopréservation via l'activation de la voie des caspases (39). Dans notre étude, les leucocytes circulants dans le sang périphérique au moment du recueil et le nombre de cellules nucléées totales après décongélation étaient plus élevés avec la mobilisation standard ( $p<0,05$ ) (Cf Tableau 8). Cette différence reste significative dans l'analyse des patients mobilisés uniquement avec DHAP. Nous suggérons que le Pegfilgrastim mobilise moins de PNN et donc cela diminue l'induction de l'apoptose et les dommages de la cryopréservation. Cette différence d'apoptose induite pourrait expliquer la différence de reconstitution hématopoïétique (39, 58, 75).

Ces deux hypothèses doivent être confirmées par d'autres études.

La prise de greffe plus rapide de la lignée granulocytaire n'apporte pas de bénéfice clinique, parce que cela ne raccourcit ni la durée d'aplasie ni la durée d'hospitalisation. Les transfusions, temps d'hospitalisation et

la mortalité liée à la greffe étaient similaires dans les deux groupes. Ceci est concordant avec les études précédentes (36-38, 40, 41, 45) .

Les complications infectieuses n'ont pas été étudiées dans notre étude. Dans les précédentes études, il n'y avait pas de différence significative entre les greffons mobilisés par Pegfilgrastim ou Filgrastim excepté l'étude de Partanen *et al.* (45). Ils rapportent un plus grand taux de neutropénie fébrile dans le bras Pegfilgrastim et un taux similaire d'infections documentées dans les deux bras. Ce n'était pas notre ressenti dans la pratique clinique, cependant ce point nécessite de plus amples explorations.

Les données à long terme de la reconstitution hématopoïétique avec les greffons mobilisés par Pegfilgrastim sont peu nombreuses mais encourageantes. Tricot *et al.* (58) rapportent des meilleurs taux d'hémoglobine et de plaquettes à 2 et 3 mois après l'autogreffe. Partanen *et al.* confirment ces résultats. On peut supposer qu'une différence d'1g/dL d'hémoglobine pourrait améliorer l'asthénie en post-greffe et donc la qualité de vie. Les auteurs n'avaient pas conclu à un bénéfice clinique significatif. Cet aspect pourrait faire l'objet d'étude future.

La reconstitution lymphocytaire précoce après allogreffe a été décrite comme associée à une meilleure survie sans progression et à une meilleure survie globale dans le cadre des lymphomes (59). Partanen *et al.* sont les seuls à avoir évalué la reconstitution lymphocytaire en comparant Pegfilgrastim et Filgrastim. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre Filgrastim, Pegfilgrastim ou Lipegfilgrastim(45).

La mobilisation standard avec du GCSF non pegylé à la dose de 10 µg/kg, largement utilisée en Aquitaine, était à la source de la différence de coût total observée (4525 € avec Pegfilgrastim, 5479 € dans le bras standard). La mobilisation avec 10µg/kg de GCSF est onéreuse et inefficace pour améliorer significativement les chances de mobilisation, la taille de greffon ou la prise de greffe (62).

Lorsque l'on compare uniquement la mobilisation à 5 µg/kg avec la mobilisation par Pegfilgrastim, la différence de coût n'est plus statistiquement significative (coût moyen de mobilisation avec 5µg/kg : 1218€).

Partanen *et al.* (45) ont rapporté des coûts similaires entre Filgrastim et Pegfilgrastim dans leur étude. Dans cette étude, les coûts hospitaliers du Filgrastim étaient très faibles, et le recueil se faisait au cours d'une hospitalisation. Ces deux facteurs peuvent expliquer le même coût final entre les deux groupes. Dans notre étude, la procédure de recueil se faisait de manière ambulatoire et les administrations de GCSF étaient réalisées par des infirmières à domicile.

Notre analyse de coût est déjà obsolète : les biosimilaires du Pegfilgrastim ont été mis sur le marché en 2018 et 2019 entraînant une baisse des prix de l'ensemble des GCSF pegylés et dans une moindre mesure des GCSF classiques (Cf tableau 9).

A partir de nos résultats et de l'évolution actuelle des prix, on peut suggérer que le GCSF le moins onéreux pour la mobilisation est le Pegfilgrastim tant que les rapports de prix restent les mêmes.

## **Conclusion**

A notre connaissance, ce travail présenté ici correspond à la plus grande étude rétrospective comparative sur la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques périphériques par Pegfilgrastim et chimiothérapie dans le cadre des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens. Cette population non sélectionnée et qui représente la population entière de patients atteints de lymphomes avec mobilisation pour autogreffe de la région Aquitaine, permet de mettre en avant que la mobilisation par Pegfilgrastim dans la pratique courante est aussi efficace que la mobilisation standard, plus pratique pour le patient, et plus économique.

## Annexes

<b>Cost before apheresis</b>	
Blood analysis before apheresis	33,54€
Peripheral CD34+ assessment	54€
<b>Cost at the apheresis</b>	
Apheresis procedure	854,21 for one apheresis
Receipt of the product and biological checks	481,21€ for one apheresis product
Dilution	26,43€ for one apheresis product
Volume reduction	150,15€ for one apheresis product
Platelets removing	150,18 € for one apheresis product
Freezing procedure	218,56€ for each pool (minimum 2 pools for one apheresis product)
Storage	99,88€ for each pool per year
<b>Delivery</b>	
Thawning	208,21€ for each pool
Final product analysis and delivery concerns	170,78€ for the final product

**TABLE 1 : Costs implicated in PBSC process**

Cost of GCSF		Cost per IU
<b>Pegfilgrastim</b>		
NEULASTA	979,41€	
<b>Filgrastim</b>		
NEUPOGEN 30	85,15€	2,83 €
NEUPOGEN 48	134,58€	2,80 €
ZARZIO 30 = TEVAGRASTIM 30=NIVESTIM 30	75,89€	2,53 €
ZARZIO 48 = TEVAGRASTIM 48 = NIVESTIM 48	119,17€	2,48 €
NIVESTIM 12	38,71€	3,22 €
<b>Lenograstim</b>		
GRANOCYTE 13	50,61€	3,89 €
GRANOCYTE 30	92,71€	3,09 €
<b>Nurses fees</b>		
Infusion cost	3,15€ (+1,35€ if unic act +8,35 if infusion on Sunday + transport indemnity if necessary)	For the cost analysis we took a cost of 3,15 per day infusion.
<b>Transport Cost</b>		
Transport Flat Rate (3 first kilometers included)	11,97	If Landes, Dordogne (Zone D)
	13,45	If Gironde (Zone B)
	12,6	If Pyrénées Atlantiques (Zone C)
Cost per kilometre	0,89€	Flat rate took for the analysis : 11,97€ (numerous patient are taking their own vehicle )...

**TABLE 2 : Cost implicated in Mobilization**

## Bibliographie :

### Références de l'article :

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540–1545.
2. Kondo E. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):100-108.
3. Christian Gisselbrecht, Bertram Glass, Nicolas Mounier, Devinder Singh Gill, David C. Linch, Marek Trneny, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190.
4. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):788-93.
5. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Sep;53(9):1139-1148.
6. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, Perrone T, Zonno A, Curci P et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Feb;29(4):285-90.
7. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol*. 2010 Sep;150(6):647-62.
8. Pocali B, De Simone M, Annunziata M, Palmieri S, D'Amico MR, Copia C et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004 Aug;45(8):1605-9.
9. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym SJ, Lee DH, Kim SW et al. Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: a comparison with ESHAP. *Transfusion*. 2007 Aug;47(8):1447-54.
10. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Feb;52(2):216-221.
11. To BL, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997; 89:2233–58.
12. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*. 1996 Feb 10;347(8998):353-7.
13. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB and al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Jun;12(3):217-226.

14. Kriegsmann K, Schmitt A, Kriegsmann M, Bruckner T, Anyanwu A, Witzens-Harig M et al. Orchestration of Chemomobilization and G-CSF Administration for Successful Hematopoietic Stem Cell Collection. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jun;24(6):1281-1288.
15. Marquez-Curtis LA, Turner AR, Sridharan S, Ratajczak MZ, Janowska-Wieczorek A et al. The ins and outs of hematopoietic stem cells: studies to improve transplantation outcomes. *Stem Cell Rev* 2011 7:590–607.
16. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006 24:3187–3205.
17. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:907-12.
18. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045-56.
19. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:490-9.
20. Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, Kuittinen T, Mahlamäki E, Mäntymaa P et al. Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol* 2012;91:1073-9.
21. Gordan LN, Sugrue MW, Lynch JW, Williams KD, Khan SA, Wingard JR et al. Poor mobilization of peripheral blood stem cells is a risk factor for worse outcome in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2003;44:815-20.
22. Sugrue MW, Williams K, Pollock BH, Khan S, Peracha S, Wingard JR et al. Characterization and outcome of “hard to mobilize” lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2000;39:509-19.
23. Tomblyn M, Burns LJ, Blazar B, Wagner J, Lee C, Rogers T et al. Difficult stem cell mobilization despite adequate CD34+ cell dose predicts shortened progression free and overall survival after autologous HSCT for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:111-8.
24. Pavone V, Gaudio F, Console G, Vitolo U, Iacopino P, Guarini A. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:719-24.
25. Jantunen E, Kuittinen T, Mahlamäki E, Pyörälä M, Mäntymaa P, Nousiainen T. Efficacy of preemptively used plerixafor in patients mobilizing poorly after chemomobilization: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2011 86:299–304.
26. D'Addio A, Curti A, Worel N, Douglas K, Motta MR, Rizzi S et al. The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and GCSF. *Bone Marrow Transplant* 2011 46:356–363.
27. Jantunen E, Lemoli RM. Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion* 2012 52:906–914.

28. Chabannon C, Bijou F, Miclea JM, Milpied N, Grouin JM, Mohty M. A nationwide survey of the use of plerixafor in patients with lymphoid malignancies who mobilize poorly demonstrates the predominant use of the 'ondemand' scheme of administration at French autologous hematopoietic stem cell transplant programs. *Transfusion* 2015;55:2149–2157.
29. Worel N, Fritsch G, Agis H, Böhm A, Engelich G, Leitner GC et al. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. *J Clin Apher*. 2017 Aug;32(4):224-234.
30. Milone G, Martino M, Spadaro A, Leotta S, Di Marco A, Scalzulli P, et al. Plerixafor on demand combined with chemotherapy and granulocyte colonystimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cell mobilization and harvest with no increase in costs. *Br J Haematol*. 2014;164:113–123.
31. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2011 May;50(5):295-306.
32. Simona B, Cristina R, Luca N, Sara S, Aleksandra B, Paola B et al. A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2010 Dec;43(3):321-6.
33. Herbert KE, Gambell P, Link EK, Mouminoglu A, Wall DM, Harrison SJ et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim for cytokine-alone mobilization of autologous haematopoietic stem and progenitor cells. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):351-6.
34. Isidori A, Tani M, Bonifazi F, Zinzani P, Curti A, Motta MR et al. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica*. 2005 Feb;90(2):225-31.
35. Nosari A, Cairoli R, Ciapanna D, Gargantini L, Intropido L, Baraté C et al. Efficacy of single dose pegfilgrastim in enhancing the mobilization of CD34+ peripheral blood stem cells in aggressive lymphoma patients treated with cisplatin-aracytin-containing regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Sep;38(6):413-6.
36. Kroschinsky F, Holig K, Platzbecker U, Poppe-Thiede K, Ordemann R, Blechschmidt M et al. Efficacy of single-dose pegfilgrastim after chemotherapy for the mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Transfusion* 2006; 46: 1417–1423.
37. Russell N, Mesters R, Schubert J, Boogaerts M, Johnsen HE, Canizo CD et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):405-12.
38. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, Butcher CD, Littleton AL, Shoptaw KB et al. Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012 Nov;52(11):2375-81.
39. Desoutter J, Ossart C, Lacassagne MN, Regnier A, Marolleau JP, Harrivel V. Cryopreservation and thawing of hematopoietic stem cell CD34-induced apoptosis through caspase pathway activation: Key role of granulocytes. *Cytotherapy*. 2019 Jun;21(6):612-618.
40. Kuan JW, Su AT, Wong SP, Sim XY, Toh SG, Ong TC et al. A randomized double blind control trial comparing filgrastim and pegfilgrastim in cyclophosphamide peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci*. 2015 Oct;53(2):196-204.

41. Ria R, Reale A, Melaccio A, Racanelli V, Dammacco F, Vacca A. Filgrastim, lenograstim and pegfilgrastim in the mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoproliferative malignancies. *Clin Exp Med.* 2015 May;15(2):145-50.
42. Montoro J, Andreola G, Gardellini A, Babic A, Negri M, Frungillo N et al. R-EESHAP plus pegfilgrastim as an effective peripheral stem cell mobilization regimen for autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci.* 2014 Jun;50(3):411-4.
43. Varmavuo V, Rimpiläinen J, Kuitunen H, Nihtinen A, Vasala K, Mikkola M et al. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion.* 2014 May;54(5):1243-50.
44. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, Vasala K, Penttilä K, Ågren L et al. Preemptive plerixafor injection added to pegfilgrastim after chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. *Ann Hematol.* 2017 Nov;96(11):1897-1906.
45. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, Kuitunen H, Kuittinen O, Vasala K et al. Comparison of filgrastim, pegfilgrastim, and lipegfilgrastim added to chemotherapy for mobilization of CD34+ cells in non-Hodgkin lymphoma patients. *Transfusion.* 2019 Jan;59(1):325-334.
46. Willis F, Theti D, Dean S, Bacon P, Baker N, Pettengell R. Pegfilgrastim successfully mobilizes megakaryocyte progenitors into the peripheral blood in subjects with solid tumours. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Aug;42(3):167-73.
47. Willis F, Woll P, Theti D, Jamali H, Bacon P, Baker N et al. Pegfilgrastim for peripheral CD34+ mobilization in patients with solid tumours. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Jun;43(12):927-34.
48. Bruns I, Steidl U, Kronenwett R, Fenk R, Graef T, Rohr UP et al. A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple myeloma. *Transfusion.* 2006 Feb;46(2):180-5.
49. Fruehauf S, Klaus J, Huesing J, Veldwijk MR, Buss EC, Topaly J et al. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jun;39(12):743-50.
50. Tricot G, Barlogie B, Zangari M, van Rhee F, Hoering A, Szymonifka J et al. Mobilization of peripheral blood stem cells in myeloma with either pegfilgrastim or filgrastim following chemotherapy. *Haematologica.* 2008 Nov;93(11):1739-42.
51. Abid MB, De Mel S, Abid MA, Yap ES, Gopalakrishnan SK, Chen Y et al. Pegylated Filgrastim Versus Filgrastim for Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma After Novel Agent Induction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Mar;18(3):174-179.
52. Kim MG, Han N, Lee EK, Kim T. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Apr;50(4):523-30.
53. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

54. Barnett D, Granger V, Storie I, Peel J, Pollitt R, Smart T, et al. Quality assessment of CD34+ stem cell enumeration: experience of the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) using a unique stable whole blood preparation. *Br J Haematol* 1998;102(2):553–65.
55. EBMT. JACIE Standard 2<sup>nd</sup> edition [Internet], available from [https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration\\_legacy\\_files/document/Standards%202nd%20ed.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/Standards%202nd%20ed.pdf)
56. EBMT. JACIE Standard 7<sup>th</sup> edition, [Internet] available from <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-06/FACT-JACIE%207th%20Edition%20Standards.pdf>
57. Serke S, Johnsen HE. A European reference protocol for quality assessment and clinical validation of autologous haematopoietic blood progenitor and stem cell grafts. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Mar;27(5):463-70.
58. Pope B, Mitsakos K, Bilgin A, Hokin B, Grant R. Predicting overall viability of cord blood harvests. *Transfusion* 2012;52:1079–85.
59. Jantunen E, Varmavuo V, Pelkonen J, Valtola J. Importance of early immune recovery after autologous hematopoietic cell transplantation in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2019 Mar 7:1-7.
60. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 490–499.
61. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2059-64.
62. André M, Baudoux E, Bron D, Canon JL, D'Hondt V, Fassotte MF et al. Phase III randomized study comparing 5 or 10 microg per kg per day of filgrastim for mobilization of peripheral blood progenitor cells with chemotherapy, followed by intensification and autologous transplantation in patients with nonmyeloid malignancies. *Transfusion*. 2003 Jan;43(1):50-7.
63. Ria R, Gasparre T, Mangialardi G, Bruno A, Iodice G, Vacca A et al. Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):277-81.
64. Bijou F, Ivanovic Z, Boiron JM, Nicolini F. Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques : état de l'art en 2011 et perspectives. *Transfus Clin Biol*. 2011 Dec;18(5-6):503-15.
65. Foës E, Desmartin M, Benhamida S, Xavier F, Vanneaux V, Rea D et al. Recovery, viability and clinical toxicity of thawed and washed haematopoietic progenitor cells: analysis of 952 autologous peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Nov;40(9):831-5. Epub 2007 Aug 27.
66. Reich-Slotky R, Colovai AI, Semidei-Pomales M, Patel N, Cairo M, Jhang J et al. Determining post-thaw CD34+ cell dose of cryopreserved haematopoietic progenitor cells demonstrates high recovery and confirms their integrity. *Vox Sang*. 2008 May;94(4):351-7.
67. Ojeda-Uribe M1, Sovalat H, Bourderont D, Brunot A, Marr A, Lewandowski H, et al. Peripheral blood and BM CD34+ CD38- cells show better resistance to cryopreservation than CD34+ CD38+ cells in autologous stem cell transplantation. *Cytotherapy*. 2004;6(6):571-83.

68. Bruns I, Steidl U, Fischer JC, Czibere A, Kobbe G, Raschke S et al. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells with different stem and progenitor subsets and distinct functional properties in comparison with unconjugated granulocyte colony-stimulating factor. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):347-55.
69. Lee S, Kim S, Kim H, Baek EJ, Jin H, Kim J et al. Post-thaw viable CD34(+) cell count is a valuable predictor of hematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Vox Sang*. 2008 Feb;94(2):146-52.
70. Allan DS, Keeney M, Howson-Jan K, Popma J, Weir K, Bhatia M et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jun;29(12):967-72.
71. Brand A, Eichler H, Szczepiorkowski ZM, Hess JR, Kekomaki R, McKenna DH . Viability does not necessarily reflect the hematopoietic progenitor cell potency of a cord blood unit: results of an interlaboratory exercise. *Transfusion*. 2008 Mar;48(3):546-9.
72. Lickliter JD, Begley CG, Boyd AW, Szer J, Grigg AP. Combined chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilise large numbers of peripheral blood progenitor cells in pretreated patients. *Leuk Lymphoma*. 1994 Sep;15(1-2):91-7.
73. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3961-9.
74. Shojaei F, Trowbridge J, Gallacher L, Yuefei L, Goodale D, Karanu F et al. Cell development. Hierarchical and ontogenetic positions serve to define the molecular basis of human hematopoietic stem cell behavior. *Dev Cell*. 2005 May;8(5):651-63.
75. Wu L, Al-Hejazi A, Filion L, Ben R, Halpenny M, Yang L, et al. Increased apoptosis in cryopreserved autologous hematopoietic progenitor cells collected by apheresis and delayed neutrophil recovery after transplantation: a nested case-control study. *Cyotherapy* 2012 ;14:205–14.
76. Abrahamsen JF, Wentzel-Larsen T, Bruserud O. Autologous transplantation: the viable transplanted CD34+ cell dose measured post-thaw does not predict engraftment kinetics better than the total CD34+ cell dose measured pre-freeze in patients that receive more than  $2 \times 10^6$  CD34+ cells/kg. *Cyotherapy*. 2004;6(4):356-62.

## Autres références :

77. Andrey A. Novik, Tatyana I. Ionova, Gary Gorodokin, Alexander Smolyaninov, and Boris V. Afanasyev. The Maximow 1909 centenary: A reappraisal. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2009. Jan 12 1-3.
78. Osgood EE, Riddle MC, Matthews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow. Case report. *Ann Intern Med* 1939; 13: 357-67.
79. Thomas ED, Loche HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491-6.
80. Cavins JA, Kasakura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethylsulphoxide. *Blood*. 1962 Dec;20:730-4.

81. Pegg DE, Humble JG, Newton KA. The clinical application of bone marrow grafting. *Br J Cancer* 1962; 16: 417 – 35.
82. Storb R. HSCT: Historical Perspective. In: Carreras E. et al. (Eds.). The EBMT Handbook. 2018960384 Cham: Springer; 2018. p 3-11.
83. G. Mathé, J. L. Amiel, L. Schwarzenberg, et al. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. *Cancer Res* 1965;25:1525-1531.
84. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res.* 1961 Feb;14:213-22.
85. Aschwood-Smith MJ. Preservation of mouse bone marrow at -79 degrees C. with dimethyl sulphoxide. *Nature*. 1961 Jun 24; 190:1204-5.
86. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood*. 1970 Oct;36(4):507-15.
87. Thomas ED, Buckner CD, Rudolph RH, et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*. 1971;38(3):267-287.
88. Gray JL, Robinson WA. In vitro colony formation by human bone marrow cells after freezing. *J Lab Clin Med*. 1973 Feb;81(2):317-22.
89. Ragab AH, Gilkerson E, Myers M, Choi SC. The culture of colony forming units from the peripheral blood and bone marrow of children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1974 Sep;34(3):663-9.
90. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL et al. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978; 52: 85 – 95.
91. Bone-marrow autotransplantation in man. Report of an international cooperative study. *Lancet* 1986; 2: 960 – 2.
92. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962; 19: 702–14.
93. Storb R, Graham TC, Epstein RB, Sale GE, Thomas ED. Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation. *Blood* 1977; 50: 537–42.
94. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*. 1986 Mar;14(3):192-6.
95. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis: III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *Journal of Immunology* 1984 133: 157–165.
96. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47: 1031–9.
97. Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72: 2074–81.

98. Kanteti R, Miller K, McCann J et al. Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: A clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 473–81.
99. Vose JM, Sharp G, Chan WC et al. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2344–52.
100. Smith TJ, Hillner BE, Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH et al. Economic analysis of a randomized clinical trial to compare filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor-cell transplantation and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):5-10.
101. Clément A, Coffe C, Adjizian JC, Villard F, Jolly D, Desbois I. Collection de cellules souches périphériques, recherche de facteurs prédictifs: une étude multicentrique. *Transfus Clin Biol*. 2000 Oct;7(5):485-96.
102. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857-617.
103. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9323):2065–71.
104. C Chabannon, A-G Le Coroller, F Viret, C Eillen, C Faucher, J-P Moatti, et al. Cost–effectiveness of repeated aphereses in poor mobilizers undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation Leukemia. 2003 ; (17) :811-13 .
105. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*. 1970;9:571–87.
106. Lickliter JD, Begley CG, Boyd AW, Szer J, Grigg AP. Combined chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilise large numbers of peripheral blood progenitor cells in pretreated patients. *Leuk Lymphoma*. 1994 Sep;15(1-2):91-7.

## **Serment d'Hippocrate :**

*Version du serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)*

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## **Abstract :**

### **Introduction :**

High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is widely used for the treatment of lymphomas. The mobilization of peripheral hematopoietic stem cell (PBSC) with Filgrastim or Lenograstim following the chemotherapy course has become a standard. In Aquitaine, we have decided to use Pegfilgrastim both to prevent the chemotherapy-induced neutropenia and to stimulate the bone marrow for harvesting PBSC. Here we report our experience with Pegfilgrastim in this setting and retrospectively compare the results using either Pegfilgrastim or standard growth factors (G-CSF).

### **Materials and Methods :**

From 2006 to 2018, 232 patients received 6 mg of Pegfilgrastim and 158 patients received 5 to 10 µg/kg of Filgrastim or Lenograstim (standard) after a disease specific chemotherapy for treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. The main endpoint of this study was to evaluate the ability of Pegfilgrastim to achieve a graft  $> 2 \times 10^6$  CD34/kg. We also studied the grafts composition in CD34 + cells, the viability and the recovery of the cells through the cryopreservation process and the hematopoietic engraftment after ASCT comparing Pegfilgrastim to standard G-CSF.

### **Results :**

Mobilization success rate were similar (90,9% for Pegfilgrastim and 91,7% for standard mobilization respectively, p =0,7). The CD34+ cells yield was higher with standard mobilization ( $5,175$  versus  $6,3 \times 10^6$  CD34/kg respectively, p=0,008). The CD34+ recovery and viability after thawing were higher in the Pegfilgrastim group. Hence the number of infused viable CD34+ cells was similar in the two groups. Engraftment features after ASCT were also similar in the two groups. There was no additional toxicity with Pegfilgrastim. Considering all the different economic aspects of the use of Pegfilgrastim, we found that the cost is lower compared to standard G-CSF (4525,7€ versus 5479,5€, p <0,001).

### **Conclusion :**

Mobilization with Pegfilgrastim is safe and as effective as standard G-CSF for PBSC mobilization after chemotherapy in patients with Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma. There is no additional cost impact on the health-care system.

## Résumé :

### Introduction :

L'intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches autologues (ASCT) est un traitement curatif couramment utilisé dans le traitement des lymphomes. La mobilisation de cellules souches périphériques (CSP) par Filgrastim ou Lenograstim le plus souvent après chimiothérapie est devenue le standard. En Aquitaine, nous avons également utilisé le Pegfilgrastim dans cette indication. Nous rapportons notre expérience et comparons de manière rétrospective les résultats obtenus avec le Pegfilgrastim et les facteurs de croissance standard.

### Matériels et Méthodes :

De 2006 à 2018, 232 patients ont reçu 6 mg de Pegfilgrastim et 158 patients ont reçu 5 à 10 µg/kg de Filgrastim ou Lenograstim (standard) après une chimiothérapie spécifique dans le cadre du traitement d'un lymphome non hodgkinien ou hodgkinien. Le critère de jugement principal était d'évaluer la capacité du Pegfilgrastim à mobiliser un greffon  $> 2 \times 10^6$  CD34+/kg. Nous avons également analysé la qualité de la collecte en cellules CD34+, les caractéristiques des greffons et la reconstitution hématopoïétique après ASCT selon le facteur de croissance utilisé.

### Résultats :

Les taux de succès de mobilisation étaient similaires (90,9% pour le groupe Pegfilgrastim et 91,7% pour le groupe standard respectivement,  $p=0,7$ ). La richesse en cellules CD34+ était plus importante avec le standard ( $5,175$  et  $6,3 \times 10^6$  CD34/kg respectivement,  $p = 0,008$ ). Le rendement après décongélation et la viabilité des cellules CD34+ étaient meilleures dans le groupe Pegfilgrastim. Ainsi la quantité de cellules CD34+ viables après décongélation était similaire dans les deux groupes. La reconstitution hématopoïétique après la greffe était également similaire dans les deux groupes. Nous n'avons pas noté plus de complications ou d'effets secondaires avec le Pegfilgrastim. Prenant en considération tous les différents aspects économiques liés à l'utilisation du Pegfilgrastim ou des facteurs de croissance standards, l'utilisation du Pegfilgrastim s'avère plus économique (4525,7€ contre 5479,5,  $p < 0,001$ )

### Conclusions :

L'utilisation du Pegfilgrastim pour la mobilisation des CSP après chimiothérapie de patients atteints d'un lymphome s'avère aussi efficace qu'avec les facteurs de croissance standard et sans toxicité surajouté. Il n'y a pas d'impact économique négatif sur le système de santé.