

À PROPOS DE L'AUTEUR



Anthea Peters, MD

La D^{re} Anthea Peters est hématologue au Cross Cancer Institute d'Edmonton en Alberta, et professeure agrégée au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Elle a complété son doctorat en médecine à l'Université de la Saskatchewan et sa résidence en médecine interne à l'Université de l'Alberta. Elle a effectué sa formation en hématologie, ainsi qu'un stage postdoctoral en lymphome à l'Université de Calgary. Ses intérêts cliniques et de recherche sont centrés sur le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation. Elle est actuellement responsable clinique du lymphome et de la LLC pour le nord de l'Alberta.

AGENTS THÉRAPEUTIQUES ÉMERGENTS DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B, RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le type le plus fréquent de lymphome non hodgkinien (LNH) agressif. L'âge médian au moment du diagnostic du LDGCB est de 65 ans, et environ un tiers des patients ont plus de 75 ans lors du diagnostic^{1,2}. Le standard pour le traitement de première ligne est l'immuno-chimiothérapie, composée de rituximab, de cyclophosphamide, de doxorubicine, de vincristine et de prednisone (R-CHOP). Bien que 60 % des patients sont guéris avec ce traitement standard, mais il est inaccessible pour environ 25 % des patients en raison de l'âge avancé et des comorbidités sous-jacentes, y compris le dysfonctionnement cardiaque^{2,3}. Quelques facteurs biologiques confèrent un risque d'échec du traitement, notamment la cellule d'origine B activée (ABC)^{4,6}, et un phénotype de double expression (c'est-à-dire une surexpression de c-MYC et BCL-2)^{7,8}.

Les patients atteints de LDGCB qui rechutent ou qui sont réfractaires au protocole R-CHOP ont un mauvais pronostic. Actuellement, l'approche standard est la chimiothérapie de sauvetage à base de platine, comme le rituximab, la gemcitabine, la dexaméthasone et le cisplatine (R-GDP), à laquelle environ la moitié des patients répondront, suivie d'une consolidation avec une autogreffe de cellules souches (AGCS). Cependant, cette approche agressive qui donne un taux de guérison global de 25 à 35%^{2,9} est limitée aux patients plus jeunes, sans condition médicale concomitante, laissant un manque d'options de traitement pour les patients inadmissibles à l'AGCS. Les personnes qui sont réfractaires à la chimiothérapie de première ligne ou à la chimiothérapie subséquente obtiennent des résultats particulièrement médiocres, avec un taux de réponse global (TRG) de 26 % pour le traitement de sauvetage et une survie globale (SG) médiane de 6 mois¹⁰. En l'absence d'un traitement curatif standard, les options de traitement de faible intensité mentionnées pour les patients inadmissibles à l'AGCS comprennent le rituximab, la gemcitabine et l'oxaliplatine (R-GemOx), la bendamustine et le rituximab (BR)¹, ou le lénalidomide¹¹. L'accès à ces agents thérapeutiques n'est pas uniforme dans tous les centres de traitement canadiens.

La thérapie cellulaire adoptive de cellules CAR-T est récemment apparue comme une option potentiellement curative pour le LDGCB récidivant ou réfractaire (R/R), et elle pourrait même supplanter l'AGCS comme option de deuxième ligne pour le LDGCB R/R. L'essai contrôlé randomisé (ECR) de phase 3, ZUMA-7, a rapporté des taux de réponse et une survie sans événement (SSE) supérieurs avec l'axicabtagène ciloeucel (axi-cel) comparé au traitement standard (deux ou trois cycles d'une chimiothérapie sélectionnée par l'investigateur, définie dans le protocole, suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches), chez des patients réfractaires ou ayant rechutés moins de 12 mois

suivant leur chimiothérapie de première intention¹². L'axi-cel et le tisagenlecleucel ont tous deux obtenu l'approbation de Santé Canada dans le LDGCB R/R après deux lignes de traitement systémique ou plus¹³. Bien que l'admissibilité aux cellules CAR-T soit plus inclusive que celle à une AGCS, les patients canadiens ont un accès limité aux thérapies CAR-T en raison du manque de centres qualifiés, des limites de l'offre des produits CAR-T et le coût prohibitif. La toxicité est également préoccupante, avec une incidence significative de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et d'effets indésirables (EI) neurologiques¹⁴. Par conséquent, le LDGCB R/R continue d'être un domaine où il persiste un besoin thérapeutique non comblé, sans standard de traitement, en particulier pour les patients inadmissibles à l'AGCS ou aux thérapies CAR-T.

Récemment, il y a eu un développement sans précédent de nouveaux agents pour les patients atteints de LDGCB R/R non admissibles à l'AGCS^{2,14}. Une sélection de ces agents sera discuté dans cet article (résumé au **Tableau 1**), avec une attention particulière au paysage réglementaire canadien.

Les anticorps monoclonaux :

Le tafasitamab (MOR208) est un anticorps monoclonal humanisé, amélioré par Fc et dirigé contre le CD19, et qui a été approuvé par Santé Canada en 2021¹⁵. Dans un essai ouvert de phase II, des adultes (n = 80) atteints de LDGCB R/R, qui avaient reçu trois lignes et moins de traitements antérieurs, et qui n'étaient pas admissibles à la greffe, ont été traités par tafasitamab en association avec le lénalidomide (25 mg par jour) pour un maximum de 12 cycles (28 jours chacun), suivi du tafasitamab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie¹⁵. Les patients qui présentaient une maladie réfractaire primaire ont été exclus. Le taux de réponse globale (TRG) initialement rapporté était impressionnant à 60 %,

dont 43 % de réponse complète (RC) (**Figure 1**). Une durée médiane de la réponse (DR) de 43,9 mois a été rapportée après un suivi prolongé chez les sujets ayant au moins 35 mois de données¹⁶. La SSP médiane et la SG médiane étaient de 11,6 et 33,5 mois respectivement. La toxicité était faible; avec l'EI de grade 3 ou supérieur le plus fréquent étant la neutropénie (48%). À la suite de l'arrêt du lénalidomide, les EI de grade 3 ou plus, sont passés de 70 % à 29 % dans la population à l'étude.

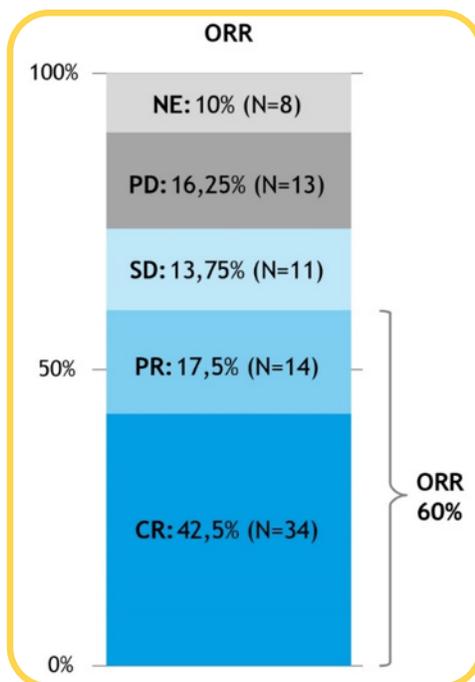


Figure 1. Taux de réponse avec tafasitamab, lénalidomide et rituximab, dans l'étude L-MIND; Salles et al, 2020

CR, réponse complète; NE, non évaluable; ORR, taux de réponse globale; PR, réponse partielle; PD, maladie en progression; SD, maladie stable.

Les conjugués anticorps-médicaments :

Le polatuzumab védotine (pola) est un conjugué anticorps-médicament qui se lie au CD79b et qui libère l'inhibiteur de microtubules, le monométhyl auristatine E (MMAE), directement aux cellules B matures, et qui a été approuvé par Santé Canada en 2020¹⁷. L'efficacité de pola a été établie dans un essai de phase II dans lequel des patients atteints de LDGCB R/R, inadmissibles à l'AGCS ou déjà

traités par AGCS, étaient randomisés à pola en association avec BR par rapport à BR seul¹⁷. Les patients du groupe pola-BR ont présenté un TRG supérieur (45 % contre 17,5 %) et des taux de RC supérieurs (40 % contre 17,5 %). L'ajout de pola à BR a également amélioré à la fois la SSP (médiane de 9,5 contre 3,7 mois) et la SG (médiane, 12,4 contre 4,7 mois). Un taux plus élevé d'EI de grade 3-4 a été observé dans le groupe ayant reçu pola-BR, le plus fréquent étant la neutropénie (46% contre 33%), suivi de l'anémie (28,2% contre 17,9%) et de la thrombocytopénie (41% contre 23,1%). Toutefois, un taux similaire d'infections de grade 3-4 (23% contre 22%) a été observé. La neuropathie périphérique, un effet secondaire connu des médicaments conjugués à base de MMAE, était fréquente (44% pola-BR contre 8% BR), mais tous les cas ont été classés de grade 1-2 et se sont résolus chez la plupart des patients. L'ajout de Pola à l'immunochimiothérapie standard améliore également les taux de réponse et la SSP chez les patients atteints de LDGCB, non traités auparavant¹⁸. Il est également étudié en association avec R-GemOx chez les R/R¹⁹.

Un autre conjugué anticorps-médicament est le loncastuximab tésirine (lonca), un anticorps humanisé anti-CD19 conjugué à SG3199, une cytotoxine dérivant d'un dimère de pyrrolobenzodiazépine, qui provoque des liaisons croisées intrabrins de l'ADN²⁰. L'essai clinique de phase II à devis ouvert et à un seul bras, a recruté des adultes atteints de LDGCB R/R, de lymphome de haut grade avec réarrangements de BCL-2+/- BCL-6 ou de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B. La population étudiée était lourdement prétraitée, avec 32 % des patients ayant reçu plus de 3 lignes antérieures de traitement systémique. Après avoir reçu lonca en monothérapie une fois toutes les 3 semaines, pendant 1 an ou jusqu'à la progression de la maladie, un TRG de 48,3 % et un taux RC de 24,1 % ont

été rapportés. Dans cette étude, les patients étaient autorisés à continuer leur utilisation de lonca, au-delà d'un an. La SSP médiane a été de 4.9 mois et la SG médiane de 9.9 mois. Les EI de grade 3 ou supérieur les plus fréquents étaient la neutropénie (26 %), suivie de la thrombocytopénie (18 %) et d'une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (17 %). Huit patients (6 %) sont décédés

pendant le traitement, mais aucun des décès n'a été considéré comme étant lié au médicament. Le lonca est approuvé aux États-Unis pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique. Il n'est pas encore approuvé par Santé Canada.

Bien que le CD30 ne soit pas universellement exprimé sur les cellules B des lymphomes, le brentuximab védotine (BV), un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 et conjugué au MMAE, produit des réponses objectives dans le LDGCB R/R. Dans un essai de phase 2 portant sur des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B R/R, 44 % des sujets avec

| Nouvel agent | Cible ou classe de médicaments | Protocole (comparateur) | Phase | TRG % (TRC %) | SSP médiane (mois) | SG médiane (mois) |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|--------------------|-------------------|
| Tafasitamab ¹⁵ | CD19 | Tafasitamab + Lénalidomide* | 2 devis ouvert | 58 (40) | 11,6 | 33,5 |
| Loncastuximab tésirine ²⁰ | CD19 | Loncastuximab tésirine | 2 | 48 (24) | 4,9 | 9,9 |
| Brentuximab védotine ²¹ | CD30 | Brentuximab védotine | 2 | 44 (17) | Non rapportée | Non rapportée |
| Brentuximab védotine ²² | CD30 | Brentuximab védotine + Lénalidomide | 1 /essai d'expansion de dose | 57 (35) | 10,2 | 14,3 |
| Polatuzumab védotine ³¹ | CD79b | Polatuzumab védotine + R | 2 (randomisée) | 54 (21) | 5,6 | 20,1 |
| Polatuzumab védotine ¹⁷ | CD79b | Polatuzumab védotine + BR* vs. BR | 2 (randomisée) | 45 (40) | 9,5 | 12,4 |
| Blinatumomab ²⁴ | CD19-CD3 | Blinatumomab | 2 | 35 (17) | 3,7 | 5,0 |
| Mosunétuzumab ²⁵ | CD20-CD3 | Mosunétuzumab | 1/1b | 45 (25) | Non rapportée | Non rapportée |
| Sélinexor ²⁶ | XPO1 | Sélinexor | 2b | 28 (12) | 2,6 | 9,1 |
| Vénétoclax ²⁹ | BCL2 | Vénétoclax | 1 | 18 (12) | 1 | 32 % à 12 mois |
| Lénalidomide ³² | Immunomodulateur | Lénalidomide | 2/3 | 27,5 | 13,6 | 31,0 |
| Umbralisib ³⁰ | PI3K | Umbralisib; U2; U2 + Bendamustine | 2 | Umbralisib 13 (3); U2 32 (11); 43 (17) | Non rapportée | Non rapportée |
| Ibrutinib ²⁸ | Tyrosine kinase de Bruton | Ibrutinib + Lénalidomide + R | 1b/2 | 44 (28) | 5,5 | 9,5 |

Tableau 1. Une sélection d'agents pour le traitement du LDGCB récidivant/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Dre Anthea Peters

BR, bendamustine + rituximab; R, rituximab; Umbralisib, umbralisib; U2, umbralisib + ublituximab

*Indique les approbations par Santé Canada

un LDGCB ont répondu et 17 % ont eu une RC. La durée médiane de la réponse (DR) était de 5,6 mois (16,6 mois pour les patients avec RC)²¹. La neutropénie (37 %) était l'EI de grade 3 ou supérieur le plus fréquent, suivi de la neuropathie périphérique (28 %). BV a également été étudié en association avec le lénalidomide dans un essai de phase I d'expansion de dose²², montrant un TRG de 57 %, un taux de RC de 35 %, une SSP médiane de 10,2 mois, et une SG médiane de 14,3 mois. Les taux de réponse étaient plus élevés chez les LDGCB CD30+ (73 %) dans cette étude, mais dans l'étude précédente, il n'y avait pas de corrélation statistique entre la réponse et le niveau d'expression de CD30²¹. Les toxicités observées étaient cohérentes avec celles observées lorsqu'utilisé en monothérapie, mais la plupart des patients ont eu besoin d'un soutien par le G-CSF. Ces résultats prometteurs ont conduit à l'étude actuelle ECHELON3, un ECR de phase 3 qui étudie le lénalidomide en association avec le rituximab, avec ou sans BV²³.

Les anticorps bispécifiques :

Les anticorps bispécifiques, ou anticorps recombinant bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE), ciblent les cellules B (CD19 ou CD20) et les cellules T (CD3), redirigeant les lymphocytes T pour qu'ils s'engagent avec les lymphocytes B malins et les éliminent. L'agent de cette classe le plus avancé en développement est le blinatumomab, qui cible CD19 et CD3. Le blinatumomab a reçu l'approbation réglementaire pour les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseur de cellules B, récidivante ou réfractaire, ainsi qu'une approbation avec conditions, pour les patients pédiatriques atteints de LAL à précurseur de cellules B, sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire. Dans un essai de phase 2 sur le LDGCB R/R,

le blinatumomab a engendré un taux de réponse modéré mais une survie relativement courte²⁴. Il y avait un taux élevé d'EI neurologiques, y compris l'encéphalopathie de grade 3 et l'aphasie. Un autre élément à prendre en considération pour l'utilisation de cet agent, est sa nécessité d'être administré en perfusion intraveineuse continue.

Le mosunétuzumab est un anticorps bispécifique avec une demi-vie beaucoup plus longue, permettant une posologie toutes les trois semaines. Des réponses durables ont été récemment rapportées suite à un essai de phase 1 d'escalade de dose auprès de LNH à cellules B agressifs et indolents²⁵. Malgré une population de LNH agressif lourdement prétraitée dans l'étude, avec 34 % des sujets ayant subi une AGCS et 12 % ayant déjà reçu des cellules CAR-T. Des réponses ont été observées chez 35 %, 20 % ont eu une RC, et la durée médiane de la réponse (DR) a été de 23 mois chez les patients avec une RC. Un syndrome de relargage des cytokines est survenu chez 27 % des patients, mais 1 % seulement a été catégorisé de grade 3 ou plus.

Autres mécanismes :

Le sélinexor est un inhibiteur oral sélectif de l'exportation nucléaire d'oncoprotéines médiées par la XPO1²⁶. Cet agent est déjà approuvé aux États-Unis pour une utilisation dans le myélome multiple, et a été évalué chez des patients atteints de LDGCB R/R dans l'étude SADAL, un essai de phase 2b dans lequel des patients lourdement prétraités (n = 127) ont reçu sélinexor à 60 mg, pris aux jours 1 et 3 de chaque semaine, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les réponses avec ce médicament oral en monothérapie étaient prometteuses, avec un TRG de 28 % (36/127) et un taux de RC de 12 % (15/127). Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents étaient de nature hématologique.

La SSP médiane rapportée dans l'étude SADAL était de 2,6 mois. Sélinexor est prometteur et il est à l'étude en association avec d'autres agents, dont un essai de phase 2/3 qui est en cours utilisant R-GDP, avec ou sans sélinexor²⁷.

L'ibrutinib, mieux connu pour son utilisation dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), a une activité dans le LDGCB, comme le montre un essai de phase 1b/2 en association avec le lénalidomide et le rituximab. Le TRG était plus élevé chez les LDGCB avec les cellules B à centre non germinatif (non-GCB) à 65 % contre 44 % pour l'ensemble de la cohorte²⁸. Un autre médicament généralement utilisé pour la LLC, l'inhibiteur de BCL-2 vénétoclax, a une activité minimale en agent simple dans le LDGCB²⁹. L'umbralisib, un inhibiteur de la PI3K, a une activité objective lorsqu'il est utilisé seul et en association avec l'ublituximab, avec ou sans bendamustine. Toutefois, les résultats concernant cet agent sont préliminaires et sont disponibles, à l'heure actuelle, uniquement sous forme d'abrégé³⁰.

Conclusions :

Des options de traitements tolérables sont nécessaires pour les patients atteints de LDGCB R/R, qui ne sont pas admissibles à l'AGCS ou qui ne peuvent pas accéder à la thérapie cellulaire CAR-T. Ici, nous avons passé en revue plusieurs nouveaux agents émergents en développement qui sont prometteurs, en agent simple ou en association. Plusieurs d'entre eux sont à base d'anticorps monoclonaux et ont un profil de toxicité qui les rend particulièrement attrayants pour les patients âgés et les patients avec des comorbidités. La séquence de traitement, entre les agents qui ciblent le CD19 par rapport aux cellules CAR-T, sera une question d'intérêt.

Références :

1. Di M, Huntington SF, Olszewski AJ. Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *Oncologist*. 2021;26(2):120-32.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
4. Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13520-5.
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-47.
6. Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2708-15.
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452-9.
8. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-7.
9. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
11. Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, Frezzato M, Barbui AM, Castellino C, et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(22):6124-34.
12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
14. Maddocks K. Novel targets in aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):101-6.
15. Salles G, Duell J, Gonzalez-Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-88.
16. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-26.
17. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65.
18. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trnety M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
19. Matasar MJ, Haioun C, Sancho J-M, Viardot A, Hirata J, Perretti T, et al. POLARGO: Randomized Phase III Study of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3568-.
20. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800.
21. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125(9):1394-402.
22. Ward J, Berrien-Elliott MM, Gomez F, Luo J, Becker-Hapak M, Cashen AF, et al. Phase I/Dose Expansion Trial of Brentuximab vedotin/Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 2021.
23. Bartlett NL, Yasenchak CA, Ashraf K, Harwin W, Sims R, Nowakowski GS. Brentuximab Vedotin in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ECHELON-3, Trial in Progress). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3564-.
24. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-6.
25. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon SS, Yoon DH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2100931.
26. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(7):e511-e22.
27. Lee ST, Pinto A, Yimer H, Stevens D, Knopinska Posluszny W, Shum MK, et al. A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) with or without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1420-.
28. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134(13):1024-36.
29. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826-33.
30. Burke JM, Fonseca G, Jurczak W, Melear J, Islas-Ohlmyer M, Reeves JA, et al. Efficacy and Safety of Umbralisib, Ublituximab (U2), and U2 Plus Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):527-.
31. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e254-e65.
32. Czuczman MS, Trnety M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4127-37.