

À PROPOS DES AUTRICES

Isabelle Fleury, M.D.



La D^{re} Isabelle Fleury est une hématalogue et oncologue médicale qui travaille à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal. Elle est professeure agrégée de clinique à l'Université de Montréal et directrice du Programme de fellowship en lymphome et cellules immunitaires effectrices, également à l'Université de Montréal. Son principal intérêt est l'amélioration des soins aux patients atteints de lymphome. Elle est responsable médicale de la clinique du lymphome de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Elle contribue à la recherche clinique dans le lymphome en participant à des études de phase 1 à 3. Elle est l'instigatrice du Registre de lymphomes de C3i, recueillant des données cliniques et bio cliniques afin de mieux comprendre le lymphome en contexte réel de soins. Elle participe à des essais cliniques sur les cellules immunitaires effectrices, est activement impliquée dans la mise en œuvre des thérapies par cellules CAR-T dans la pratique clinique québécoise et est responsable médicale du Réseau de thérapie immunocellulaire au Québec.

Affiliations de l'autrice :

Institut universitaire d'hémo-oncologie et de thérapie cellulaire,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, QC

Eva Laverdure, M.D.



La D^{re} Eva Laverdure est une hématalogue graduée de l'Université de Sherbrooke avec un intérêt pour le lymphome et la thérapie par cellules CAR-T. Elle est actuellement à consolider son expertise par le biais d'un stage postdoctoral (fellowship) en lymphome et cellules immunitaires effectrices à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et l'Université de Montréal.

Affiliations de l'autrice :

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, QC

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ET THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T POUR LE LYMPHOME INDOLENT

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) classique et le lymphome de la zone marginale (LZM) sont les principaux lymphomes non hodgkiniens indolents (LNHi). Une fois le traitement de première intention débuté, la majorité des patients finissent par subir un échec thérapeutique et sont confrontés à des périodes sans maladie de plus en plus courtes après chaque ligne subséquente de chimiothérapie conventionnelle¹. Les patients présentant une maladie progressive dans les 24 mois suivant le traitement de première intention (POD24) représentent un important besoin non comblé. La survie globale (SG) à cinq ans pour les patients atteints de LF avec une POD24 est de seulement 50 % comparativement à 90 % chez les patients sans POD24². La SG à trois ans des patients atteints de LZM avec une POD24 est de 53 % comparativement à 95 % pour les patients sans POD24³.

Les cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et les anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTE) sont conçus pour améliorer les issues des patients en redirigeant leurs propres lymphocytes T polyclonaux contre un antigène associé au lymphome, indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité. Des essais multicentriques de phase II avec des CAR-T et des BiTE chez des patients atteints de LF et de LZM en rechute ou réfractaire (R/R) ont été publiés. Les principaux résultats sont résumés dans le **Tableau 1**.

Cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont fabriquées ex vivo afin d'acquérir un récepteur chimérique généré par la fusion d'un fragment variable à chaîne simple dérivé d'un anticorps monoclonal, d'une région charnière (hinge), d'une section transmembranaire et d'un domaine intracellulaire combinant les éléments d'activation et de costimulation des cellules T⁴. La plupart des cellules CAR-T étudiées dans le LNHi ciblent le CD19 et ont un domaine de costimulation qui est soit le CD28 ou le 4-1BB, et elles sont connues sous le nom de CAR-T de deuxième génération. Le CD28 et le 4-1BB présentent des propriétés et un profil de toxicité distincts.

Le processus de fabrication comprend une leucaphérèse faite localement sans mobilisation et une fabrication centralisée. Après la transduction virale, l'expansion des cellules et les procédures de contrôle de qualité, les CAR-T cryoconservées sont retournées. Une chimiothérapie de transition peut être nécessaire pour faciliter le temps d'attente durant la fabrication et peut influencer l'efficacité de la thérapie CAR-T⁵. Une chimiothérapie lymphodéplétive (CThL) précède la perfusion des cellules CAR-T et contribue à l'expansion et à la persistance de celles-ci⁵. Le schéma de CThL qui consiste en trois jours

de fludarabine et de cyclophosphamide est préféré à la bendamustine, une alternative.

Les cellules CAR-T sont perfusées dans des centres spécialisés qui traitent les toxicités précoces typiques liées aux CAR-T, à savoir le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)⁶. Bien que largement réversibles, ces syndromes peuvent être graves et mortels et exigent une prise en charge opportune basée sur une évaluation clinique. Le SRC se manifeste par de la fièvre et des symptômes constitutionnels, et peut être associé à une défaillance des organes d'intensité variable. L'ICANS se manifeste quant à lui généralement par une aphasie, une altération de la motricité fine et/ou une diminution du niveau de conscience et peut culminer, quoique rarement, à des crises d'épilepsie et/ou à un œdème cérébral. Le CRS et l'ICANS résultent de l'activation des cellules CAR-T, en plus d'autres cellules immunitaires et non immunitaires. Les CAR-T peuvent également être associées à des syndromes de type lymphohistiocytose hémophagocytaire⁷.

Une hypogammaglobulinémie liée à l'effet CD19 hors tumeur et une myélosuppression d'une durée imprévisible peuvent survenir. Une récupération de la myélosuppression est attendue, mais le diagnostic différentiel sous-jacent inclut le syndrome myélodysplasique.

Nous avons néanmoins appris, de données du monde réel sur le lymphome à grandes cellules B, que la thérapie CAR-T peut être administrée en toute sécurité à un large éventail de patients avec une efficacité maintenue, y compris chez certains patients jugés inadmissibles pour l'essai pivot et/ou inaptes à recevoir une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches (AGCS), (mais) dont l'état de performance est préservé et sans dysfonctionnement significatif des organes.

L'**axicabtagène ciloleucel (axi-cel)** est un CAR-T à base de CD28 étudié dans l'essai ZUMA-5, lequel a conduit à son approbation par la FDA⁸. Un total de 181 patients ont été sélectionnés. Ils étaient atteints de LF et de LZM R/R et avaient reçu au moins deux lignes antérieures de traitement, y compris un anti-CD20 associé à un agent alkylant ou avec des caractéristiques à haut risque. De ceux-ci, 153 ont subi la leucaphérèse et 148 ont été perfusés. Il n'y a eu aucun échec de fabrication. Le temps médian entre la leucaphérèse et l'administration de l'axi-cel était de 17 jours (plage : 16 à 20). Quatre patients avec un LF et deux avec un LZM ont reçu une chimiothérapie de transition. Une hospitalisation de sept jours suivant la perfusion était obligatoire. Le taux de réponse globale (TRG) actualisé était de 90 % et le taux de réponse complète (RC) de 75 %⁹. La survie sans progression (SSP) médiane était de

40,2 mois et la SSP à trois ans était de 54 %. L'expansion des cellules CAR-T a semblé légèrement plus importante chez les patients atteints de LZM, bien que les résultats paraissent similaires avec une SSP à trois ans de 56 % chez les patients atteints de LZM et de 54 % chez les patients atteints de LF. Les résultats des patients avec une POD24 étaient meilleurs que ceux anticipés. Une SSP à trois ans de 59 % a été observée chez les patients avec une POD24 comparativement à 52 % pour les patients sans POD24.

Le **tisagenlecleucel (tisa-cel)** est une thérapie CAR-T à base de 4-1BB évaluée dans l'essai ELARA, lequel a conduit à son approbation par la FDA¹⁰. Un total de 119 patients ont été sélectionnés. Ils étaient atteints de LF R/R, avaient reçu moins de 2 lignes antérieures incluant un anti-CD20 associé à un agent alkylant, avec une rechute dans les six mois suivant une 2^e ligne de traitement ou plus, ou atteints de LF R/R ayant rechuté après une chimiothérapie intensive et une AGCS. De ceux-ci, 98 ont été inscrits à l'étude et 97 ont été perfusés. Quatre patients ont reçu une dose plus faible et deux ont reçu une perfusion de CAR-T hors spécification (une en raison de faible viabilité cellulaire et une avec une numération cellulaire plus élevée). Le temps écoulé entre la leucaphérèse et la perfusion n'a pas été rapporté et le temps médian entre l'inscription et la perfusion était de 46 jours (intervalle interquartile de 38 à 57); 45 % des patients ont reçu une chimiothérapie de transition. À la discrétion des chercheurs, 18 % des patients ont été pris en charge en ambulatoire et un tiers n'a pas nécessité d'hospitalisation. Le comité d'examen indépendant a évalué un taux de réponse complète par examen indépendant (RCi) de 68 % et un taux de réponse globale par examen indépendant (TRGi) de 86 %.¹¹ Le taux de RC était de 59 % pour les patients avec une POD24. La SSP à 2 ans a atteint 57 %. Une charge tumorale élevée, mesurée par le volume métabolique tumoral total (VMTT), était associée à une SSP significativement plus courte.

Le **lisocabtagène maraleucel (liso-cel)** est un CAR-T à base de 4-1BB qui est perfusé dans un rapport fixe de 1:1 de CD4:CD8. Il a été étudié chez des patients atteints de LF et de LZM R/R dans le cadre de l'essai TRANSCEND-FL. Pour les données d'efficacité, qui comprenaient des patients atteints de LF R/R après au moins deux lignes antérieures de traitement; 114 patients ont subi la leucaphérèse, 107 ont été perfusés et 101 étaient évaluables¹². Quatre ont été exclus en raison d'un produit non conforme et 41 % ont reçu une chimiothérapie de transition. L'analyse primaire pour les données d'efficacité rapporte un TRGi de 97 %, un taux RCi de 94 % et une SSP à 12 mois de 81 %.

Les anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTE)

Les BiTE sont des protéines recombinantes conçues pour se lier simultanément aux cellules T et aux antigènes malins. Ils créent une synapse immunologique qui déclenche une cytotoxicité à médiation cellulaire. Les BiTE dont les données sont les plus matures dans le LNH ciblent le CD3 sur les cellules T et le CD20 sur les cellules B. Ils utilisent

une structure de type IgG pleine longueur qui permet une posologie intermittente. Les stratégies pour atténuer le SRC, telles qu'un dosage initial progressif et une prémédication par corticostéroïdes, ont conduit à une réduction significative de l'incidence et de la sévérité du SRC et de la neurotoxicité comparativement à la thérapie par cellules CAR-T.

Le **mosunétuzumab** a été étudié dans le cadre d'un essai de phase II qui a conduit à son approbation par la FDA¹³. Au total, 90 patients atteints de LF R/R après au moins 2 lignes antérieures comprenant un anti-CD20 associé à un agent alkylant ont reçu du mosunétuzumab par voie intraveineuse. La posologie était hebdomadaire pendant le premier cycle de 21 jours sans hospitalisation obligatoire, puis toutes les trois semaines. Les patients présentant une réponse complète (RC) au cycle 8 ont mis fin à leur traitement, tandis que les patients présentant une réponse partielle ou une maladie stable ont pu continuer jusqu'à 17 cycles. Le meilleur TRGi était de 80 % avec un taux de RCi de 60 %¹⁴. Les patients avec une POD24 ont obtenu un TRGi de 85 % et un taux de RCi 57 %. La durée de la RC à 2 ans était de 63 % et la SSP à 2 ans était de 48 %. La SSP médiane avec le mosunétuzumab était de 24 mois alors qu'elle n'était que de 12 mois avec le dernier traitement antérieur. Aucune association n'a été observée entre le moment de la première RC et la durée de la réponse. Deux patients ont interrompu le traitement en raison de toxicités associées. Le SRC de grade ≥ 2 était plus important chez les patients présentant un trouble métabolique des os ou de la moelle osseuse, soit 33,3 % des patients contre 13,8 % s'il n'y avait pas d'atteinte. Aucun SRC ou de neurotoxicité n'est survenu après le cycle 1. Aucune corrélation n'a été observée entre l'apparition de SRC et la réponse tumorale. Il n'y a pas eu de corrélation entre la charge tumorale, mesurée par le VMTT, et la réponse. Un résultat qui est généralement associé à un taux de réponse plus faible à la thérapie par cellules CAR-T¹⁵.

L'**odronextamab** a été évalué dans l'essai de phase I ELM-1 dans le LNH à cellules B R/R¹⁶. Les patients atteints de LF R/R ont reçu de l'odronextamab par voie intraveineuse. Le taux de RC était de 72 % parmi les 32 patients ayant reçu la dose active de l'odronextamab, avec une probabilité estimée de maintien de la RC à quatre ans de 54 %. L'essai de phase II ELM-2 a évalué les patients atteints de LF R/R¹⁷ après au moins deux lignes antérieures comprenant un anti-CD20 combiné à un agent alkylant. Après le premier cycle, l'odronextamab a été administré chaque semaine pendant les trois cycles de 21 jours suivants, puis toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité significative. Une période de surveillance de 24 heures à l'hôpital était obligatoire après chaque dose du cycle 1 et après le jour 1 du cycle 2. L'analyse préspecifiée de 121 patients a rapporté un TRGi de 82 %, étant le critère d'évaluation principal, et un taux de RCi de 75 %. La durée médiane de la RC était de 20,5 mois. Dix patients ont arrêté l'odronextamab en raison de toxicités associées.

Des preuves de l'efficacité de l'**épcoritamab** en monothérapie ont été observées chez 10 patients atteints de LF R/R dans l'essai EPCORE NHL-1, avec un TRG

Étude pivot	CAR-T				BiTE			
	Axicabtagène ciloleuce ^{8,9}	Tisagenlecleucel ^{10,11}	Lisocabtagène maraleuce ¹²	Mosunétuzumab ^{13,14}	Odronexamab ¹⁷	Épcoritamab + R2 ¹⁹		
CD28	4-1BB	4-1BB	4-1BB	IV à durée fixe C1 : chaque sem. C2-17 : chaque 3 sem. Cycle de 21 jours	IV durée indéfinie C1 : progression C2-4 : chaque sem. Cycle de 21 jours C ≥ 5 : chaque 2 sem. Cycle de 14 jours	SC durée fixe 2 bras Cycle de 28 jours 2 ans au total		
ZUMA-5 NCT03105336	ELARA NCT03568461	TRANSCEND FL NCT04245839	NCT02500407	ELM-2 NCT03888105	EPCORE NHL-2 NCT04663347			
Histologie	LF et LZM	LF et LZM	LF et LZM	LF	LF	LF		
N	Efficacité : 127 LF, 31 LZM Innocuité : 124 LF, 28 LZM	Efficacité : 94 Innocuité : 97	Cohorte LF Efficacité : 101 Innocuité : 130	90	Efficacité : 121 Innocuité : 131	Efficacité : 104 Innocuité : 111		
POD24	81/148 (55 %)	61/97 (63 %)	58/107 (54 %)	47/90 (52 %)	60/121 (50 %)	42/111 (38 %)		
Suivi médian (mois)	40,5	28,9	17,5 pour la SSP	28,3	22,4	11,4		
TRG	90 % (94 % LF / 77 % LZM)	86 %	97 %	80 %	82 %	98 %		
RC	75 % (79 % LF / 65 % LZM)	68 %	94 %	60 %	75 %	87 %		
SSP	SSP à 3 ans 54 % LF / 56 % LZM	SSP de 57 % à 2 ans	SSP de 81 % à 1 an	SSP de 48 % à 2 ans	SSP de 55 % à 18 mois	SSP de 85 % à 9 mois		
SG	SG à 3 ans 76 % LF / 74 % LZM	SG de 88 % à 2 ans	Non rapportée	SG de 87 % à 2 ans	SG de 76 % à 18 mois	-		
SRC de tout grade	82 % (78 % LF / 100 % LZM)	49 %	58 %	44 %	57 %	48 %		
SRC de grade 3 ou +	7 % (6 % LF / 8 % LZM)	0	1 %	2 %	2 %	2 %		
ICANS de tout grade	59 % (56 % LF / 71 % LZM)	4 %	15 %	3 %	Aucun avec la posologie progressive optimisée	2 %		
ICANS de grade 3 ou +	19 % (15 % LF / 38 % LZM)	1 %	2 %	Aucun	Aucun	Aucun		
Infections de grade 3 ou +	18 %	9 %	5 %	14 %	32 %	-		
Mortalité associée au traitement (n)	1	Aucune	2	Aucune	3	4		

Tableau 1. Résumé des études pivots de phase II des cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et des anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTe) dans le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome de la zone marginale (LZM), sans comparaison directe entre les études ; avec l'aimable autorisation de Isabelle Fleury, MD et de Eva Laverdure, MD. C : cycle, IV : intraveineux, POD24 : Progression de la maladie dans les 24 mois suivant le traitement de 1^{re} ligne; sem. : semaine, SC : sous-cutanée.

de 90 % et un taux de RC de 50 %¹⁸. L'épcoritamab a été administré par voie sous-cutanée. L'épcoritamab a également été évalué en association avec le rituximab et la lénalidomide (R2) chez des patients atteints de LF R/R après au moins une ligne antérieure de traitement dans l'essai de phase I/II EPCORE NHL-2¹⁹. Dans le bras 2a, l'épcoritamab a été administré chaque semaine pendant les trois premiers cycles de 28 jours, puis chaque 2 semaines pendant six cycles et chaque 4 semaines par la suite, pour une durée totale de deux ans. Dans le bras 2b, l'épcoritamab a été administré chaque semaine lors des deux premiers cycles de 28 jours, puis chaque 4 semaines, pendant une durée totale de deux ans. Une hospitalisation pendant 24 heures après l'administration de la dose complète au jour 15 du cycle 1 était obligatoire. L'objectif principal était l'innocuité et l'activité antitumorale. Le nombre médian de lignes antérieures de traitement était de 1 (intervalle : 1 à 7). Le TRG était de 98 %, avec 87 % de RC chez 104 patients évaluable. Il s'agit d'une amélioration substantielle par rapport au TRG de 85 % et de RC de 58 % obtenus avec le dernier traitement antérieur. Pour les patients avec une POD24, le TRG était de 98 % et le taux de RC était de 75 %. La SSP à 9 mois était de 85 %. La cohorte de l'innocuité était composée de 111 patients. La fréquence du SRC était de 48 % avec seulement 2 % de grade 3 et le pic d'apparition était au jour 15 du cycle 1, correspondant avec le moment de la première dose complète.

Le **glofitamab** est un BiTE unique par sa liaison bivalente au CD20. Une perfusion de l'anti-CD20 obinutuzumab est administrée une semaine avant le début de la perfusion du BiTE, dans le cadre d'une stratégie d'atténuation du SRC. Le glofitamab est administré par voie intraveineuse pendant une durée fixe pouvant aller jusqu'à douze cycles de 21 jours. Dans l'étude de phase I portant sur 171 patients atteints de LNH à cellules B R/R, le glofitamab a obtenu un TRG de 71 %, un taux de RC de 48 % et une SSP médiane de 11,8 mois pour les 44 patients atteints de LF R/R²⁰.

CAR-T ou BiTE?

Des analyses rétrospectives comparant la thérapie cellulaire CAR-T et les BiTE aux chimiothérapies conventionnelles suggèrent une amélioration de la SSP et/ou de la SG^{14,21,22}. Les principaux défis associés à ces nouvelles immunothérapies sont : l'accès, les toxicités, la séquence et le fardeau financier. Les thérapie par cellules CAR-T sont plus complexes au niveau de la logistique que les BiTE et elles ne sont proposées que dans un nombre limité de centres au Canada, ce qui implique des déplacements pour

les patients et leur(s) aidant(s). Les patients qui ont besoin de débiter un traitement promptement peuvent accéder plus rapidement aux BiTE, car leurs stratégies d'atténuation des toxicités permettent une plus grande disponibilité à travers le Canada, dans les centres de cancérologie où des algorithmes de prise en charge du SRC et du ICANS ont été mis en place. La thérapie CAR-T offre en contre-partie la possibilité d'une thérapie à dose unique, nécessitant moins de temps de soins et apportant une rémission prolongée.

Selon les monographies de Santé Canada, l'axi-cel et le tisa-cel sont tous deux indiqués pour les patients atteints de LF R/R de grade 1 à 3a après au moins deux traitements systémiques^{23,24}. Au moment de rédiger ce document, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMST) a publié sa recommandation de soutenir l'accès au tisa-cel pour les Canadiens dans ce contexte et est à rédiger un rapport pour soutenir également l'accès à l'axi-cel. L'évaluation par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) du Québec n'a pas encore été publiée et l'accès est toujours en attente. Les approbations par Santé Canada pour le liso-cel et les BiTE dans le LF et/ou pour le LZM R/R n'ont pas encore été accordées.

La séquence la plus favorable pour recruter les cellules T des patients, par le biais d'une thérapie CAR-T ou par les BiTE tout au long du parcours du patient, n'a pas encore été définie. Nous savons d'après les études sur les lymphomes à grandes cellules B et à cellules du manteau que la thérapie par BiTE a démontré son efficacité indépendamment de l'exposition et de la réponse antérieure à la thérapie CAR-T, et qu'une exposition récente à la bendamustine peut entraver l'efficacité de la thérapie CAR-T^{25,26}. Les données sur une réadministration de BiTE après une perte de réponse contribueront également à orienter notre choix thérapeutique.

Les CAR-T et les BiTE sont présentement évalués en association avec d'autres agents et font l'objet d'études dans les lignes de traitement plus précoces. Des études cliniques avec de nouveaux BiTE et des cellules immunitaires effectrices sont également en cours. La conception de ces essais et une meilleure compréhension du mécanisme de résistance seront essentielles pour optimiser leurs utilisations.

Les CAR T et les BiTE ont lancé une nouvelle ère pour les patients atteints de LF et de LZM R/R, avec un paysage thérapeutique en évolution rapide et un avenir prometteur pour les patients au Canada.

Autrice correspondante :

D^{re} Isabelle Fleury

Courriel : Isabelle.Fleury.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

I. F. : Comités consultatifs and conferences pour Abbvie, BMS, Kite-Gilead, Novartis et Roche.

E. L. : aucun déclaré.

Références :

1. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660-663. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.15149>
2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516-2522. doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7534>
3. Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood.* 2019;134(10):798-801. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2019001088>
4. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T Cell therapy: Current Limitations and Potential Strategies. *Blood Cancer Journal.* 2021;11(4):1-11. doi:<https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
5. Amini L, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2022;19(5):342-355. doi:<https://doi.org/10.1038/s41571-022-00607-3>
6. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology.* 2021;22(2). doi:<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6>
7. Hines MR, Knight TE, et al.. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):438.e1-438.e16.
8. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2022;23(1):91-103. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)

9. Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-year follow-up analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 10380–10383.
10. Fowler NH, Dickinson M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022 Feb;28(2):325-332.
11. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1459-1463. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2022-158024>.
12. Morschhauser F, Dahiya S, et al. TRANSCEND FL: Phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (LISO-CEL) in patients (PTS) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):877-880.
13. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(8):1055-1065. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
14. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥ 2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1467-1470. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2022-157691>.
15. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(14):3268-3276. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001900>.
16. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20 \times CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase I trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(5):e327-e339. doi:[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00072-2).
17. Novelli S, S. Luminari, M. Taszner, et al. Odronextamab in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (FL) Grade 1-3A: results from a prespecified analysis of the pivotal phase II study ELM-02. *Hematol Oncol*. 2023 June 9;41(S2):121-122.
18. Huchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00889-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00889-8).
19. Merryman R, Belada D, Sureda A, et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract. *J Clin Oncol*;41(16 suppl):750.
20. Huchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1959-1970. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.20.03175>.
21. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022;140(8):851-860. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2021014375>.
22. Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Advances*. 2022;6(22):5835-5843. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008150>.
23. Kymriah. [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047188.PDF
24. Yescarta. [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00067754.PDF
25. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206913>.
26. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2022;41(3). doi:<https://doi.org/10.1200/jco.21.02370>.