

À propos de l'auteur



Mark Bosch, M.D.

Le Dr Mark Bosch est hématologue greffeur et responsable des CAR-T à la *Saskatchewan Cancer Agency*. Il a suivi sa formation médicale à l'Université de la Saskatchewan, suivie de sa médecine interne à la *Royal University Hospital* de Saskatoon (Saskatchewan). Il a ensuite complété une surspécialisation en hématologie et en greffe de moelle osseuse à l'Université de Calgary. Le Dr Bosch participe activement à l'administration, à l'enseignement et à la recherche clinique dans les domaines de la leucémie, du lymphome et de la greffe de moelle osseuse.

Affiliation de l'auteur : professeur agrégé en oncologie et hématologie à l'Université de la Saskatchewan, Saskatoon, Sask.

Le paysage en évolution du traitement du LDGCB en 2024 : au-delà de la première ligne

Mark Bosch, M.D.

Introduction

Le paysage du traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) évolue rapidement en 2024, avec l'émergence de diverses options thérapeutiques. Par le passé, la chimiothérapie de sauvetage suivie d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) était le traitement principal pour les patients jeunes et en bonne santé atteints de LDGCB R/R; et les options étaient limitées pour les patients non admissibles à une greffe. Toutefois, les recherches et les approbations réglementaires récentes concernant les thérapies cellulaires CAR-T (lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques) et les anticorps bispécifiques ont considérablement amélioré notre aptitude à traiter des patients auparavant considérés comme étant en phase palliative de leur LDGCB R/R.

De plus, d'autres recherches ont démontré que ces thérapies de pointe ne sont pas seulement efficaces dans le cadre d'une greffe, mais aussi chez des personnes qui ne sont pas traditionnellement admissibles à l'AGCS et chez celles qui présentent des comorbidités. Un des développements attendus est l'approbation provinciale des anticorps (Ac) bispécifiques mobilisant les cellules T, tels que l'epcoritamab et le glofitamab, qui ciblent le CD20 et le CD3. La thérapie par Ac bispécifiques est prometteuse en tant qu'option de traitement prête à l'emploi (*off-the-shelf*), offrant potentiellement une plus grande disponibilité aux patients par rapport à la thérapie par cellules CAR-T ou même après un échec aux CAR-T^{1,2}.

Avec l'évolution des traitements, les médecins peuvent ne pas être entièrement familiers avec les profils d'innocuité et les toxicités potentielles de ces thérapies. Les traitements par cellules CAR-T et par anticorps bispécifiques ont

suscité des inquiétudes, notamment en ce qui concerne le risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS). Malgré ces préoccupations, les habiletés à prendre en charge le SRC et l'ICANS s'améliorent avec l'expérience et les mises à jour des algorithmes de traitement^{3,4}.

En plus de la thérapie cellulaire CAR-T et les anticorps bispécifiques, des approches ciblées pour le traitement du LDGCB R/R ont été récemment approuvées pour les patients qui ne sont pas des candidats idéaux pour l'AGCS ou la thérapie cellulaire CAR-T. Il s'agit notamment d'associations telles que le tafasitamab (un anticorps monoclonal anti-CD19) avec la lénalidomide, ou le polatuzumab védotine (un anticorps monoclonal anti-CD79b conjugué) avec la bendamustine, le rituximab et le sélinexor (un inhibiteur de l'exportine 1 administré par voie orale). Malheureusement, il existe au Canada des disparités dans l'accès aux médicaments dans les différentes provinces. Par exemple, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) au Québec a approuvé le financement du tafasitamab, alors que l'Agence des médicaments du Canada (ACM) n'a pas recommandé son remboursement, et donc, le reste du pays n'y a pas accès. L'inverse est vrai pour le polatuzumab-rituximab-bendamustine. Le sélinexor n'est pas approuvé ni financé par Santé Canada pour cette indication.

Le **Tableau 1** présente plusieurs de ces dernières avancées dans le traitement du LDGCB R/R. Il est essentiel de souligner qu'actuellement trois grandes sociétés produisent des cellules CAR-T avec une autorisation réglementaire pour le traitement des patients en troisième intention, permettant une possible guérison. Ces produits comprennent le tisa-cel, l'axi-cel et le liso-cel, chacun ayant le potentiel d'influencer de manière significative l'avenir du traitement du LDGCB. Au Canada, le tisa-cel, l'axi-cel et le liso-cel sont approuvés pour le traitement de troisième ligne, tandis que seuls l'axi-cel et le liso-cel sont disponibles pour le traitement de deuxième ligne; le tisa-cel n'ayant pas démontré de bénéfices dans le cadre du traitement de deuxième ligne.

En ce qui concerne l'innocuité, on ne sait pas si les différences de toxicité sont liées à l'ingénierie du CAR-T, car leur structure n'a pas été étudié dans des essais cliniques comparatifs. La compréhension du diagnostic et de la prise en charge du SRC évoluaient encore lors des

études pivots. Malgré cette limite, une étude rétrospective issue du registre français du monde réel DESCAR-T a comparé l'axi-cel et le tisa-cel en utilisant la méthode du score de propension. Cette étude a montré que l'axi-cel peut être plus efficace, mais plus toxique que le tisa-cel, en ce qui concerne l'incidence et la gravité du SRC, de l'ICANS et des cytopénies prolongées. Par conséquent, certains centres pourraient préférer le tisa-cel pour les patients en moins bonne santé, en 3^e ligne de traitement⁵.

La thérapie par anticorps bispécifiques progresse également rapidement, mais il reste encore à comprendre son potentiel thérapeutique. Les données actuelles n'indiquent pas de manière déterminante le potentiel curatif comparable à celui de la thérapie cellulaire CAR-T. Les recherches futures devraient explorer le potentiel de la thérapie par anticorps bispécifiques pour apporter des bénéfices à visée curative et déterminer les paramètres pour l'arrêt du traitement. Des recherches sur l'utilité d'une stratégie à durée fixe (glofitamab)² par rapport à une stratégie de traitement en continu (epcoritamab)⁶ fourniront d'ailleurs des informations précieuses pour la pratique clinique et la prise en charge des patients.

Dans le cadre du traitement de deuxième intention, les données indiquent que l'axi-cel⁷ et le liso-cel⁸ sont d'excellentes options et présentent une supériorité par rapport à l'AGCS. En revanche, le tisa-cel⁹ n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative en deuxième intention et ne devrait donc pas être commercialisé au Canada comme traitement de 2^e ligne.

Les connaissances nous permettant de savoir quand et à qui administrer ces nouvelles thérapies évoluent rapidement. Au début des essais cliniques sur la thérapie cellulaire CAR-T, ceux-ci étaient soumis à des critères stricts et n'étaient proposés qu'aux personnes présentant un score de performance (SP) de 0 et 1 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et avec une fonction organique normale clairement définie^{10,11}. Au fur et à mesure que ces thérapies sont devenues plus courantes dans la pratique clinique, bon nombre de ces restrictions ont été levées et la plupart des centres considèrent aujourd'hui qu'une fonction organique adéquate permet à un plus grand nombre de patients de bénéficier de la thérapie. L'analyse des données du monde réel réalisée à partir des informations du *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) a montré que l'axi-cel est

Médicament	Étude (n)	Administration	TRG	SSPm ou SSEm (mois)	Toxicité de grade ≥ 3 d'intérêt particulier
2L					
Axi-cel ⁷	Zuma -7 (359)	IV - durée fixe	TRG 83 %, RC 65 %	SSE 8,3	SRC : 6 %, ICANS : 21 %
Axi-cel ¹⁴	ALYCANTE (62)	IV - durée fixe	TRG 76 %, RC 60 %	SSE 12,3	SRC : 8 %, ICANS : 15 %
Liso-cel ⁸	Transform (184)	IV - durée fixe	TRG 87 %, RC 74 %	SSE 10,1	SRC : 1 %, ICANS : 4 %
Liso-cel ¹³	Pilot (74)	IV - durée fixe	TRG 80 %, RC 54 %	SSP 9,03	SRC : 1 %, ICANS : 4 %
Tisa-cel ⁹	Belinda (322)	IV - durée fixe	TRG 46 %, RC 28 %	SSE 3,0	SRC : 5 %, ICANS : 2 %
≥ 2L					
Pola-BR ¹⁶	NCT02257567 (152)	IV - durée fixe	TRG 42 %, RC 39 %	SSP 6,6	ND
Tafasitamab-lénalidomide ¹⁷	L-MIND (81)	IV - en continu	TRG 58 %, RC 40 %	SSP 11,6	ND
≥ 3L					
Tisa-cel ¹⁰	Juliet (165)	IV - durée fixe	TRG 52 %, RC 40 %	SSP 3,5	SRC : 22 %, ICANS : 12 %
Axi-cel ¹⁸	Zuma -1 (111)	IV - durée fixe	TRG 82 %, RC 54 %	SSP 5,8	SRC : 13 %, ICANS : 28 %
Liso-cel ⁵	Transcend (269)	IV - durée fixe	TRG 73 %, RC 53 %	SSP 6,8	SRC : 2 %, ICANS : 10 %
Glofitamab ²	NP30179 (154)	IV - durée fixe	TRG 52 %, RC 39 %	SSP 4,9	SRC : 4 %, ICANS : 3 %
Epcoritamab ⁶	EPCORE (157)	SC - en continu	TRG 63 %, RC 39 %	SSP 4,4	SRC : 2,5 %, ICANS : 0,6 %
Sélinexor ¹⁹	SADAL (127)	PO	TRG 28 %, RC 12 %	SSP 3,5	ND

Tableau 1. Avancées thérapeutiques dans le LDGCB R/R; avec l'aimable autorisation de Mark Bosch, M.D.

Abréviations : 2L : deuxième ligne, 3L : troisième ligne, ICANS : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, IV : voie intraveineuse, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, ND : non disponible, m : médiane, PO : voie orale, RC : réponse complète, RR : récidivant/réfractaire, SC : sous-cutané, SG : survie globale, SRC : syndrome de relargage des cytokines, SSE : survie sans événement, SSP : survie sans progression, TRG : taux de réponse globale.

efficace chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Par contre, les personnes dont le SP ECOG était ≥ 2 ont obtenu des résultats inférieurs et une incidence plus élevée d'ICANS¹².

La thérapie cellulaire CAR-T a été étudiée dans la population non admissible à une greffe dans deux essais cliniques : les essais Pilot¹³ (liso-cel) et Alycante¹⁴ (axi-cel). Ces 2 essais ont spécifiquement examiné l'utilisation de la thérapie cellulaire CAR-T dans des populations plus âgées et historiquement inadmissibles à une greffe en traitement de deuxième intention. Dans l'essai de phase II Alycante avec l'axi-cel, les patients pouvaient être inscrits s'ils avaient un score ECOG de 0 à 2 et étaient considérés comme inadmissibles à une greffe en raison d'un âge ≥ 65 ans, d'un indice de comorbidité spécifique à la greffe de cellules hématopoïétiques (HCT-CI) ≥ 3 ou d'une greffe antérieure. Dans l'étude Pilot portant sur le liso-cel, les patients devaient seulement disposer d'un accès vasculaire adéquat et remplir l'un des critères suivants pour être considérés comme non admissibles à la greffe : un âge ≥ 70 ans, un SP ECOG de 2, une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) < 60 %, une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 40 %, une clairance de la créatine (CICr) située entre 30 et 60, et des tests de la fonction hépatique montrant une aspartate aminotransférase (AST) et une alanine aminotransférase (ALT) > 2 et ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale. Malgré un âge plus avancé et des comorbidités augmentées, la toxicité et les résultats observés étaient comparables aux données obtenues dans les études portant sur des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Le médecin doit tenir compte de la disponibilité et du remboursement des traitements les plus récents lorsqu'il détermine les meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints d'un lymphome R/R. La thérapie cellulaire CAR-T est approuvée en traitement de deuxième intention et elle est actuellement remboursée en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, en Ontario et au Québec. Des provinces supplémentaires devraient s'ajouter dans le futur.

Il conviendra de clarifier aussi, si nous aurons le même accès à la thérapie cellulaire CAR-T pour tous les lymphomes à grandes cellules B (LGCB). Par exemple, le LGCB issu de la transformation de Richter et le lymphome primaire du système nerveux central (SNC), ne disposent pas encore

de données permettant de justifier un financement provincial. Par ailleurs, dans les essais de 2^e ligne, tous les cas de rechutes n'étaient pas admissibles à la thérapie cellulaire CAR-T. Par exemple, les essais initiaux n'incluaient que les personnes ayant rechuté dans l'année suivant le traitement. Il faudra voir si cette définition stricte sera respectée par les provinces et si elle évoluera avec le temps.

Ci-dessous figure un exemple d'algorithme qui pourrait guider le traitement. (Figure 1)

Facteurs influençant le choix du traitement :

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour déterminer l'approche thérapeutique optimale chez les patients atteints de LDGCB R/R afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Ces facteurs englobent les spécificités de la maladie, l'état de santé global du patient et des considérations pratiques qui influencent le choix entre la thérapie cellulaire CAR-T, les anticorps bispécifiques et d'autres thérapies.

Caractéristiques de la maladie :

Les caractéristiques spécifiques de la maladie influencent considérablement le choix du traitement. Des facteurs tels que le stade de la maladie, les mutations génétiques, la charge tumorale et l'agressivité du lymphome jouent un rôle crucial dans la détermination de la stratégie de traitement la plus appropriée. À titre d'exemple, les patients présentant une charge tumorale élevée ou une maladie agressive peuvent bénéficier davantage de la réponse puissante et rapide offerte par des produits prêts à l'emploi (*off-the-shelf*) comme les anticorps bispécifiques au lieu d'attendre le long processus d'évaluation, de collecte, de fabrication et de perfusion des cellules CAR-T.

Dans le traitement de cette maladie, il est essentiel de tenir compte de la rapidité et du moment de la thérapie. Le fait de débiter la thérapie par cellules CAR-T plus tôt, par exemple en deuxième ligne au lieu d'attendre la troisième ligne, peut augmenter le nombre de patients bénéficiant d'une approche à visée curative. Traiter les patients avant que leur maladie ne devienne plus agressive peut également être crucial, car une maladie agressive peut faire perdre aux patients leur admissibilité à recevoir leur perfusion de cellules CAR-T.

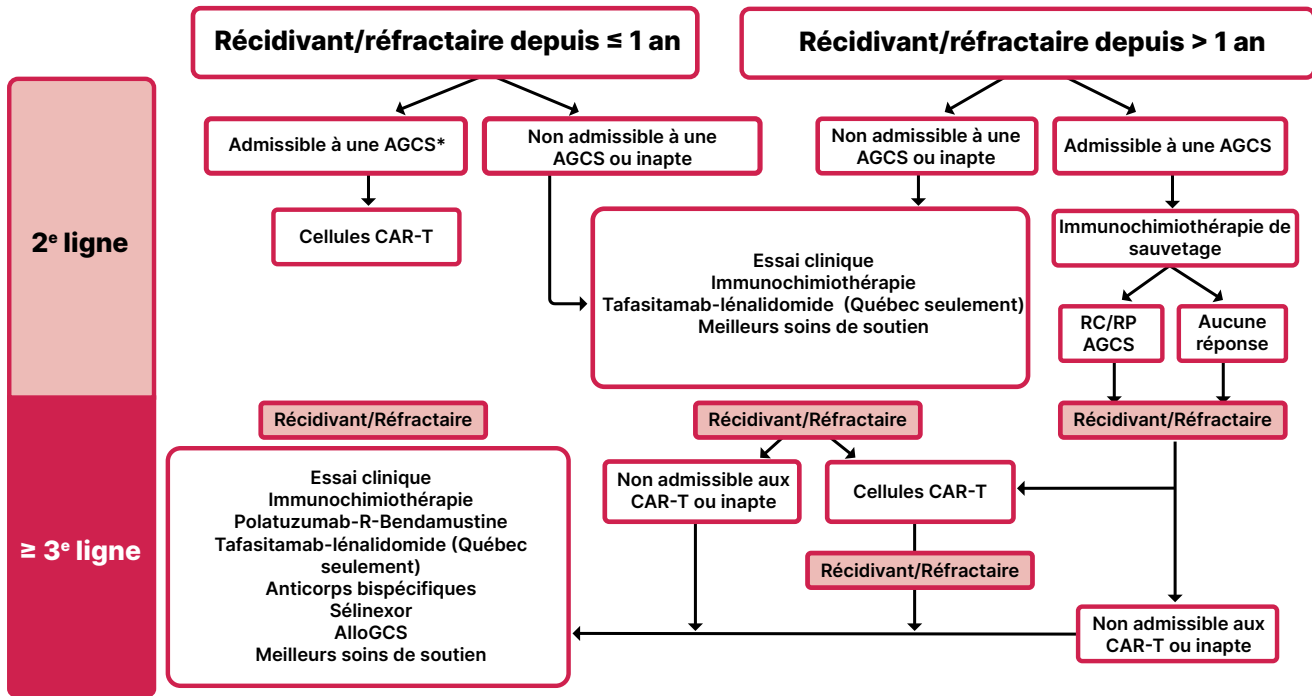


Figure 1. Algorithme de traitement pour le lymphome diffus à grandes cellules B récidivant/réfractaire; *adapté de Barca²⁰.*

*Au Canada, l'accès à la thérapie CAR-T en deuxième ligne est actuellement limité aux patients jugés « admissibles à une autogreffe », conformément à l'approbation de Santé Canada et au financement provincial. La définition de ce qui constitue une admissibilité à la greffe pour les patients est reconnue comme une question complexe.

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches, alloGCS : allogreffe de cellules souches, CAR-T : cellules T à récepteurs antigéniques chimériques, RC : réponse complète, RP : réponse partielle.

Caractéristiques du traitement :

Outre les caractéristiques de la maladie, les changements dans la manière dont les patients ont été traités par le passé ont de plus en plus d'impact sur les résultats, en particulier dans le contexte des immunothérapies. Par le passé, le nombre de cycles et de lignes de chimiothérapies utilisés pouvaient affecter la capacité à collecter des cellules souches du patient. Dans la pratique actuelle, on se préoccupe davantage de la nature de la chimiothérapie à laquelle le patient a été exposée avant sa thérapie cellulaire. La littérature récente indique que la bendamustine a un impact sur la qualité de fabrication des cellules CAR-T¹⁵. Ces données suggèrent en effet que l'utilisation de la bendamustine jusqu'à neuf mois avant la collecte entraîne un taux de réponse

globale et une survie globale inférieurs à ceux du groupe n'ayant jamais reçu de bendamustine (TRG : 53 % contre 72 %; $p < 0,01$; et SG : 10,3 contre 23,5 mois; $p = 0,01$)¹⁵.

Facteurs spécifiques au patient :

La prise en compte des caractéristiques du patient et de son état de santé global est cruciale dans le choix du traitement approprié. Des facteurs tels que l'âge biologique, le statut de performance, la présence de comorbidités et l'état de santé global jouent un rôle important dans la détermination de l'applicabilité d'une thérapie par cellules CAR-T ou par Ac bispécifiques. Les patients plus jeunes ayant un bon statut de performance et moins de comorbidités peuvent

être de meilleurs candidats pour l'approche potentiellement plus intensive et personnalisée de la thérapie cellulaire CAR-T. En revanche, les patients plus âgés ou ceux présentant des comorbidités importantes pourraient bénéficier davantage de la nature ciblée et potentiellement moins toxique des anticorps bispécifiques prêts à l'emploi. Des données supplémentaires seront nécessaires pour mieux délimiter ce point. Notre capacité à gérer les effets indésirables d'intérêt, tels que le SRC et l'ICANS, jouera un rôle important dans la sélection des personnes considérées comme pouvant bénéficier de ces thérapies. Les spécificités exactes restent inconnues, mais elles évolueront avec le temps.

Prioriser les objectifs du traitement et les préférences :

Lorsqu'il s'agit de choisir entre la thérapie cellulaire CAR-T, les anticorps bispécifiques ou d'autres thérapies, il est essentiel de comprendre les objectifs, les préférences et les attentes du patient en matière de traitement. Certains patients peuvent donner la priorité à une réponse rapide et profonde au traitement, même si cela implique un risque plus élevé d'effets secondaires; ce qui favorise la thérapie cellulaire CAR-T. D'autres peuvent privilégier une approche plus ciblée et potentiellement moins toxique; ce qui favorise les anticorps bispécifiques. De plus, certains patients qui vivent éloignés des grands centres peuvent préférer demeurer à la maison et opter pour des traitements qui peuvent ne pas être considérés comme la norme de soins; ce qui présente des défis uniques. Impliquer les patients dans une prise de décision partagée et tenir compte leurs préférences peut aider à personnaliser l'approche du traitement pour les aligner sur leurs objectifs et leurs valeurs.

Disponibilité et coût; éléments à prendre en compte :

Des aspects pratiques et financiers, tels que la disponibilité des cellules CAR-T ou des anticorps bispécifiques dans un établissement de santé donné, peuvent influencer le choix du traitement. Par exemple, la disponibilité de la thérapie cellulaire CAR-T peut être limitée dans certaines régions ou certains établissements de santé, ce qui oblige à explorer d'autres options comme les anticorps bispécifiques. Qui plus est, le coût du traitement, y compris le prix de la thérapie elle-même, des soins de soutien et de la surveillance, peut influencer la prise de décision, en particulier dans les contextes où le rapport coût-efficacité est une préoccupation importante.

Il est également essentiel de tenir compte du coût de ces thérapies dans un contexte clinique. L'ACMTS a déterminé par exemple que le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'axi-cel, une thérapie cellulaire CAR-T de deuxième ligne, est de 404 418 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport à la norme de soins. De son côté, le RCUI du glofitamab (Ac bispécifique) est de 230 682 \$ par QALY gagnée par rapport à une chimiothérapie de sauvetage. Il est clair que ces nouvelles thérapies s'accompagnent de coûts substantiels.

Conclusion

En conclusion, le processus de prise de décision concernant le choix d'une thérapie par cellules CAR-T ou par Ac bispécifique implique une évaluation complète qui prend en compte les caractéristiques de la maladie, les facteurs spécifiques au patient, les objectifs et les préférences en matière de traitement, ainsi que les considérations de disponibilité et de coût. Cette approche à multiples facettes vise à fournir aux patients le traitement le plus approprié et le plus efficace tout en tenant compte de leur situation spécifique. Avec des données plus significatives, plus d'autorisations réglementaires et de l'expérience accrue, un nouveau paradigme de traitement s'ouvrira pour les patients en rechute qui étaient autrefois difficiles à traiter et à guérir.

Auteur correspondant

Mark Bosch, M.D.

Courriel : Mark.Bosch@saskcancer.ca

Divulgations des liens financiers

Aucun à déclarer.

Références

1. Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, et al. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10).
2. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2022;387(24):2220-31.
3. Oluwole OO, Bouabdallah K, Munoz J, De Guibert S, Vose JM, Bartlett NL, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;194(4):690-700.
4. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259-75.
5. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022;28(10):2145-54.
6. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-47.
7. 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*. 2022;386(7):640-54.
8. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-84.
9. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2022;386(7):629-39.
10. 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.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2023;389(2):148-57.
12. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(9):581 e1- e8.
13. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1066-77.
14. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2593-601.
15. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(2):205-17.
16. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-43.
17. 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.
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2017;377(26):2531-44.
19. 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.
20. Gonzalez Barca E. Developing New Strategies for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Med*. 2023;12(23).