

## À propos des auteurs



### **Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCP**

Le Dr Champagne a obtenu son diplôme de médecine de l'Université Laval en 2017. Il a complété la double certification en hématologie et en oncologie médicale après avoir terminé sa résidence à l'Université de Montréal. Ayant un intérêt marqué pour les maladies lymphoprolifératives, il poursuit actuellement un stage postdoctoral clinique en lymphome au *BC Cancer*, à Vancouver.

**Affiliation de l'auteur :** *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et Université de la Colombie-Britannique, C.-B., Canada



### **Diego Villa, M.D., MPH, FRCP**

Le Dr Diego Villa est oncologue médical au *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et professeur agrégé d'enseignement clinique à l'Université de la Colombie-Britannique. En plus de participer aux soins des patients atteints de lymphomes et de cancer du sein, il enseigne aux étudiants en médecine et mène des recherches sur les lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Ses principaux intérêts de recherche comprennent le lymphome à cellules du manteau, les lymphomes primaires et secondaires du SNC et le rôle de la TEP/TDM dans les tumeurs malignes lymphoïdes. Il dirige actuellement des essais prospectifs nationaux sur des thérapies novatrices pour les lymphomes agressifs. Au fil des ans, il a collaboré avec plusieurs groupes internationaux dans le cadre d'études sur le LNH, avec plus de 100 publications dans des revues évaluées par les pairs. Le Dr Villa est également coprésident pour les lymphomes au sein du Groupe canadien d'essais sur le cancer.

**Affiliation de l'auteur :** *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et Université de la Colombie-Britannique, C.-B., Canada

# Le lymphome à cellules du manteau : thérapies disponibles et émergentes

Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC  
Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

## Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome non hodgkinien (LNH) des cellules B matures qui représente 5 à 7 % de tous les cas de LNH. Dans la majorité des cas, il est caractérisé par une t(11:14) qui entraîne une surexpression de la cycline D1<sup>1</sup>. Le LCM présente un tableau clinique hétérogène, allant d'une évolution très indolente à une évolution très agressive. Les caractéristiques biologiques associées à une maladie agressive comprennent la morphologie (pléomorphe ou blastoïde), un indice de prolifération élevé (Ki67 > 30 %) <sup>2</sup>, des scores cliniques défavorables (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index [MIPi]*) <sup>3</sup> et la mutation TP53 <sup>4,5</sup>. Les patients qui rechutent dans les 24 mois suivant le traitement initial (POD24) ont un mauvais pronostic avec une survie globale médiane d'environ 12 mois <sup>6-9</sup>.

La plupart des patients parviennent à un contrôle à long terme de la maladie grâce à un traitement de première intention, qui comprend actuellement une chimiothérapie d'induction à base de rituximab <sup>10-15</sup>, avec ou sans autogreffe de cellules souches (AGCS), suivie d'un traitement d'entretien avec le rituximab <sup>16,17</sup>. Les résultats d'essais évaluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et d'autres nouveaux agents en première intention ont été récemment publiés <sup>18-20</sup> ou sont en cours <sup>21,22</sup>. Ces options ne sont actuellement pas disponibles au Canada en dehors des essais cliniques, mais elles pourraient à l'avenir devenir la norme de soins.

La rechute après un traitement de première intention est inévitable, et la guérison en dehors du contexte d'une greffe allogénique de cellules souches (alloGCS) reste incertaine <sup>1</sup>, la plupart des patients ayant finalement besoin d'une deuxième ligne de traitement et de lignes de traitement

ultérieures <sup>23</sup>. Au cours de la dernière décennie, de nouvelles thérapies ont modifié le paysage thérapeutique du LCM récidivant/réfractaire (R/R), et leur séquence ou association optimale n'est toujours pas précisée. Ces options thérapeutiques seront décrites dans le présent article, avec une proposition d'algorithme de traitement pour le LCM R/R (Figure 1).

## Thérapie de 2<sup>e</sup> ligne : retraitement avec une immunochimiothérapie, des agents non cytotoxiques ou des inhibiteurs de BTK?

Avant l'avènement des inhibiteurs de la BTK et de la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), les options thérapeutiques pour le LCM R/R comprenaient des agents tels que le bortézomib ou la lénalidomide, le retraitement avec une thérapie à base de rituximab et l'alloGCS. La réponse à ces traitements était généralement de courte durée, en particulier chez les personnes présentant une POD24 (Tableau 1) <sup>24</sup>. L'alloGCS reste une option à visée curative pour les patients jeunes et en bonne santé, mais elle est associée à une toxicité importante, notamment une mortalité sans rechute de 10 à 20 % ainsi qu'à une morbidité associée à la maladie du greffon contre l'hôte <sup>25</sup>.

L'ibrutinib, un inhibiteur covalent et irréversible de la BTK de première génération, a permis d'obtenir d'excellentes réponses globales dans le LCM R/R <sup>26</sup>. Les effets indésirables (EI) fréquents comprennent les éruptions cutanées, la diarrhée et l'arthralgie, souvent de faibles grades, mais pouvant conduire à l'arrêt du traitement chez 8 à 13 % des patients <sup>26-28</sup>. Avec le temps, des EI graves se sont manifestés, tels que des

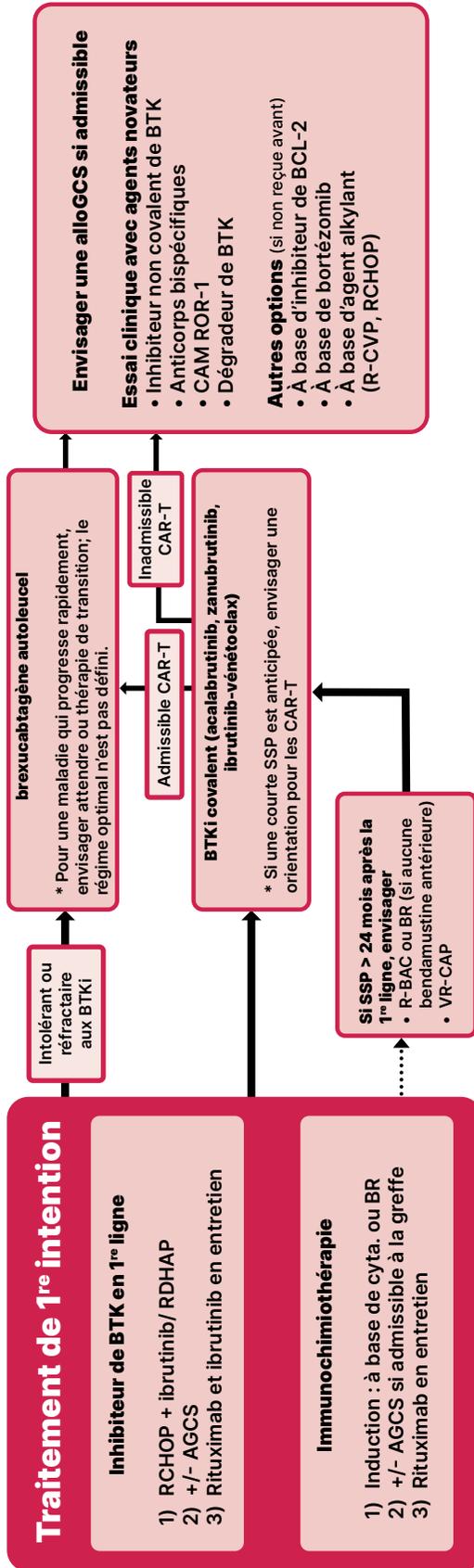


Figure 1. Approche de traitement dans le lymphome à cellules du manteau; avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC.

**Abréviations :** AGCS : autogreffe de cellules souches, alloGCS : allogreffe de cellules souches, BR : bendamustine-rituximab, BTKi : Bruton's tyrosine kinase inhibitor (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), CAM : conjugué anticorps-médicament, CAR-T : lymphocyte T à récepteurs antigéniques chimériques, Cyta. : cytarabine, R-BAC : rituximab, bendamustine et cytarabine, RCHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone, RDHAP : rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine, ROR-1 : receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1 (récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1), SSP : survie sans progression, VR-CAP : bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone.

| Classe thérapeutique                      | Régime  | Devis (N)                                 | TRG (RC)           | SSP médiane (mois)                                   | SG médiane (mois)                                     | Référence                       |
|---|---|---|--------------------|--|---|---------------------------------|
| À base de bendamustine                    | BR  | Phase 3<br>(n = 47 LCM)                   | 70,8 %<br>(37,5 %) | 17,6<br>(7,9 à 30,4)                                 | 35,3<br>(14,9 à NA)                                   | 60                              |
|   | R-BAC   | Rétrospective<br>(n = 36; BTKi antérieur) | 83 %<br>(60 %)     | 10,1<br>(6,9 à 13,3)                                 | 12,5<br>(11,0 à 14,0)                                 | 61                              |
| À base de lénalidomide                    | Lénalidomide, lénalidomide-rituximab, lénalidomide-autres | Rétrospective<br>(n = 58; BTKi antérieur) | 29 %<br>(13,8 %)   | Non rapporté -<br>DDR :<br>20 semaines<br>(2,9 à NA) | NA  | MCL-004 <sup>62</sup>           |
| À base de bortézomib                      | Monothérapie  | Phase 2<br>(n = 155; sans BTKi antérieur) | 33 %<br>(8 %)      | 6,5<br>(4,0 à 7,2)                                   | 23,5<br>(20,3 à 27,9)                                 | Étude PINNACLE <sup>63,64</sup> |
| À base de lénalidomide et de bendamustine | Rituximab, lénalidomide et bendamustine                   | Phase 2<br>(n = 42)                       | 79 %<br>(55 %)     | 20   | NA<br>SG à 24 mois : 67 %<br>(IC à 95 % :<br>50 à 79) | 65                              |

**Tableau 1.** Thérapies pour le LCM R/R, avant les inhibiteurs de la BTK ou les CAR-T; avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC.

**Abréviations :** BR : bendamustine-rituximab, BTKi : *Bruton's tyrosine kinase inhibitor* (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), DDR : durée de la réponse, IC : intervalle de confiance, LCM : lymphome à cellules du manteau, NA : non atteint, R-BAC : rituximab, bendamustine, cytarabine, RC : réponse complète, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, TRG : taux de réponse globale.

hémorragies ou des événements cardiaques, y compris de l'hypertension de grade supérieur, de la fibrillation auriculaire, mais aussi des arythmies ventriculaires et la mort subite<sup>29</sup>. Suite à l'essai SHINE<sup>30</sup>, qui a évalué l'ajout de l'ibrutinib à la bendamustine et au rituximab en première intention, le bénéfice de survie sans progression (SSP) a été contrebalancé par une augmentation de la mortalité due à la mort subite ainsi qu'à des complications infectieuses (y compris des décès dus à la maladie à coronavirus 2019 [COVID-19]). De plus, environ 40 % des patients du groupe placebo ont passé au groupe avec l'inhibiteur de la BTK, mais sans aucun bénéfice de SG. Sur la base de ces résultats, l'approbation de l'ibrutinib par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a été retirée pour le LCM. Les inhibiteurs covalents de la BTK de deuxième génération, tels que l'acalabrutinib<sup>31</sup>

et le zanubrutinib<sup>32</sup>, ont démontré des résultats similaires, mais avec un meilleur profil de tolérance lors de comparaisons entre les essais. Ils sont de plus en plus utilisés comme traitement de deuxième intention dans le LCM (**Tableau 2**)<sup>14,15</sup>.

Aucun essai prospectif n'a comparé les inhibiteurs de la BTK à l'immunochimiothérapie standard dans le cadre du traitement de la maladie R/R. Malgré cela, la pratique a évolué ces dernières années vers une utilisation accrue des inhibiteurs de la BTK en tant que traitement de deuxième intention<sup>33</sup>. L'étude rétrospective MANTLE-FIRST<sup>24</sup> suggère que la monothérapie par inhibiteur de la BTK en deuxième intention permet d'obtenir de meilleurs résultats que les traitements traditionnels dans le LCM R/R, y compris le R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine). Une analyse regroupée de trois essais prospectifs sur l'ibrutinib a montré des résultats supérieurs

avec un inhibiteur de la BTK en deuxième intention plutôt qu'en lignes ultérieures (SSP médiane de 24 mois c. 10 mois)<sup>26</sup>. Par conséquent, la plupart des patients reçoivent aujourd'hui un inhibiteur covalent de la BTK en monothérapie en deuxième intention de traitement<sup>14,15</sup>.

Le vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2 administré par voie orale, a montré des réponses profondes, mais souvent de courte durée, dans le LCM R/R lorsqu'il est utilisé en monothérapie<sup>34-36</sup>. Dans les modèles précliniques, le vénétoclax a montré des effets synergiques avec un inhibiteur de BTK<sup>37</sup> et son association avec l'ibrutinib s'est avérée sûre dans un essai de phase précoce<sup>38</sup>. L'essai de phase 3 SYMPATICO<sup>39</sup> a démontré que l'ajout de 24 mois de vénétoclax à l'ibrutinib en continu permettait une amélioration absolue de la SSP de 10 mois, avec une toxicité supplémentaire minimale (**Tableau 2**). Malgré l'absence d'amélioration de la SG, le bénéfice clinique de ce traitement d'association est considéré comme cliniquement significatif et pourrait probablement remplacer un inhibiteur de BTK en monothérapie dans le contexte R/R, s'il était disponible au Canada.

## Rechute après un inhibiteur de BTK – la thérapie cellulaire

La rechute après un inhibiteur covalent de la BTK a historiquement été associée à des résultats désastreux. Même chez ceux qui reçoivent un traitement subséquent, les taux de réponse historiques étaient d'environ 30 % et la survie globale médiane était inférieure à 1 an (8,4 mois)<sup>40</sup> avec des thérapies telles que l'immunochimiothérapie, le bortézomib ou la lénalidomide. La thérapie cellulaire CAR-T a radicalement changé l'algorithme de traitement du LCM R/R. À ce jour, le seul produit approuvé par Santé Canada sur la base de l'étude pivot de phase 2 ZUMA-2<sup>41</sup> est le brexucabtagène autoleucel. La structure de ce produit est un CAR-T dirigé contre le CD19 avec un domaine de costimulation CD28. Dans ZUMA-2, deux tiers des patients ont obtenu une réponse complète durable avec une SSP médiane de plus de 24 mois. Les toxicités de grades supérieurs comprenaient le syndrome de relargage des cytokines (SRC) chez 15 % des patients, le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) chez 31 % des

patients et des infections chez 32 % des patients. Les CAR-T semblent efficaces chez les patients présentant une biologie défavorable, notamment les mutations *TP53* ou un *Ki67* élevé (**Tableau 2**)<sup>42</sup>.

Des cohortes du monde réel des États-Unis (n = 189)<sup>42</sup> et d'Europe (n = 74)<sup>43</sup> ont montré des résultats similaires, même si la plupart des patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion de ZUMA-2. Bien que la mortalité liée au traitement soit plus faible qu'avec l'alloGCS, elle peut atteindre 9 à 15 % dans le monde réel, principalement en raison d'infections. Plus récemment, le lisocabtagène maraleucel, un produit cellulaire CAR-T avec un domaine de costimulation 4-1BB, a démontré des taux de réponse élevés et durables avec un profil de toxicité similaire et potentiellement réduit (**Tableau 2**)<sup>44</sup>. Les dernières lignes directrices de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), du *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) et de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) favorisent la thérapie cellulaire CAR-T par rapport à l'alloGCS<sup>25</sup>, avec la réserve qu'on ne dispose pas de données de comparaisons directes. Malgré les réponses durables obtenues avec les CAR-T, il n'existe actuellement aucune preuve qu'il s'agit d'un traitement curatif.

Un défi important pour l'administration optimale des CAR-T est le délai qui s'écoule entre la perfusion du produit et la possible progression de la maladie. Cette période comprend la référence, la demande et l'approbation du financement, l'évaluation et la sélection des candidats, la leucaphérèse, les procédures de fabrication, l'admission pour la chimiothérapie de lymphodéplétion, et finalement, la perfusion du produit. Dans les études du monde réel, le délai médian entre le prélèvement et la perfusion (« veine à veine ») varie entre 33 et 41 jours<sup>42,43</sup>. Pendant cet intervalle, la maladie peut progresser, ce qui nécessite un traitement d'attente ou de transition pour stabiliser la maladie chez 68 à 82 % des patients dans les cohortes de la vie réelle<sup>42,43</sup>. Les patients chez lesquels on s'attend à une rechute précoce sous un inhibiteur de BTK, en particulier ceux dont le délai avant la première rechute est court, dont le *Ki67* est  $\geq 30$  % et dont le score MIPI est élevé, doivent être pris en considération pour une thérapie cellulaire CAR-T précoce ou pour d'autres thérapies alternatives<sup>9</sup>.

| Classe thérapeutique   | Régime                    | Devis (N)   | TRG (RC)                         | SSP médiane (mois)   | SG médiane (mois)   | Références  |
|--|---------------------------|---|----------------------------------|--|---|---|
| Inhibiteur covalent de BTK   | Ibrutinib                 | Données regroupées de 2 essais phase 2 et de 1 phase 3 (N = 370)  | 70 % (27 %)                      | si 1 ligne antérieure : 25,4 (17,5 à 51,8)<br>si > 1 ligne : 10,3 (8,1 à 12,5) | si 1 ligne antérieure : 61,6 (36,0 à NA)<br>si > 1 ligne : 22,5 (16,2 à 26,7) | Analyse regroupée de 3 essais <sup>26</sup><br>- Phase 2 PCYC-1104 [NCT01236391] <sup>66,67</sup><br>- Phase 2 SPARK [NCT01599949]<br>- Phase 3 RAY [NCT01646021] <sup>68</sup> |
|  | Acalabrutinib             | Phase 2 (n = 124)   | 81 % (40 %)                      | 22 (16,6 à 33,3)   | 59,2 (36,5 à NA)  | ACE-LY-004 <sup>31,69</sup>   |
|  | Zanubrutinib              | Phase 1/2 (n = 32)  | 84,4 % (25 %)                    | 21,1 (13,2 à NA)   | SG à 2 ans : 64,4 %   | Phase 1/2 <sup>70</sup>   |
|  |                           | Phase 2 (n = 86)  | 83,7 % (77,9 %)                  | 33,0 (19,4 à NA)   | SG à 36 mois : 74,8 % (63,7 à 83,0)   | Phase 2 à un bras <sup>32,71</sup>  |
| Inhibiteur covalent de BTK + vénétoclax  | Ibrutinib + vénétoclax    | Phase 3 (vs ibrutinib en monothérapie) (N = 267)  | 82 % (54 %)                      | 31,9   | 44,9  | Essai SYMPATICO <sup>39</sup>   |
| <b>Options de traitement du LCM récidivant après un inhibiteur covalent de BTK</b> |                           |   |                                  |  |   |   |
| Thérapie cellulaire CAR-T  | Brexucabtagène autoleucel | Phase 2 (n = 74)<br>Traité antérieurement par anthracycline ou bendamustine, anti-CD20 et BTKi                  | 91 % (68 %)                      | 25,8 (9,6 à 47,6)  | 46,6 (24,9 à NA)  | ZUMA-2 <sup>41,72</sup>   |
|  | Lisocabtagène maraleucel  | Phase 1 (N = 104 LCM, 88 perfusés) ≥ 2 lignes antérieures, y compris un BTKi, un agent alkylant et un anti-CD20 | 83,1 % (72 %)* patients perfusés | 15,7 (6,2 à 24,0)  | 18,2 (12,9 à 36,3)  | TRANSCEND-NHL 001 <sup>44</sup>   |
| Inhibiteur non covalent de BTK   | Pirtobrutinib             | Phase 1/2 (n = 90)<br>*déjà traité par BTKi   | 57,8 % (20,0 %)                  | 7,4 (5,3 à 12,5)   | NA<br>SG à 18 mois : 59,3 % (IC à 95 % : 46,1 à 70,2)                         | Essai BRUIN <sup>47</sup>   |

| Classe thérapeutique               | Régime  | Devis (N)                       | TRG (RC)  | SSP médiane (mois) | SG médiane (mois) | Références                 |
|------------------------------------|---|---------------------------------|---|--------------------|-------------------|----------------------------|
| Anticorps bispécifiques CD20 x CD3 | Eporitamab (sous-cutané, traitement en continu)                                   | Phase 1/2 (n = 4)               | 50 % (25 %)   | Non rapporté       | Non rapporté      | 55                         |
|                                    | Glofitamab (intraveineux, durée fixe, 12 cycles de 3 semaines)                    | Phase 1/2 (n = 37)              | 83,8 % (73,0 %)   | Non rapporté       | Non rapporté      | 54                         |
|                                    | Mosunétuzumab (intraveineux, durée fixe, 8 cycles si RC, jusqu'à 17 cycles si RP) | Phase 2 (n = 15 LCM; total 229) | Non rapporté pour LCM, 36,4 % (21,7 %) pour l'ensemble de la population | Non rapporté       | Non rapporté      | 56                         |
| CAM anti-ROR-1                     | Mosunétuzumab et polatuzumab védotine (durée fixe)                                | Phase 1b/2 (n = 20)             | 75 % (70 %)   | Non rapporté       | Non rapporté      | 73                         |
|                                    | Zilovertamab védotine   | Phase 1 (n = 17)                | 53 % (12 %)   | 11,4 (4,0 à NA)    | 18,0 (7,1 à NA)   | waveLINE-001 <sup>74</sup> |

**Tableau 2.** Essais prospectifs sélectionnés utilisant des agents novateurs dans le LCM récidivant/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

**Abréviations :** BTKI : Bruton's tyrosine kinase inhibitor (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), CAM : conjugué anticorps-médicament, CAR-T : lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques, IC : intervalle de confiance, LCM : lymphome à cellules du manteau, NA : non atteint; RC : réponse complète, ROR-1 : receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1 (récepteur tyrosine kinase orphan de type 1), RP : réponse partielle, SG : survie globale, SSP : survie sans progression.

## Nouveaux agents thérapeutiques

La rechute après un traitement par un inhibiteur covalent de BTK et une thérapie cellulaire CAR-T constitue un défi clinique majeur. Les options en émergence dans ce contexte de rechute incluent les inhibiteurs non covalents de BTK, les anticorps bispécifiques et le conjugué anticorps-médicament (CAM) anti-ROR-1 (de l'anglais, *receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1*) (**Tableau 2**). De nombreux essais sont en cours avec ces agents en monothérapie ou en association (**Tableau 3**).

### 1) Inhibiteurs non covalents de la BTK

La mutation BTK C481S est apparue comme l'un des mécanismes de résistance aux inhibiteurs covalents de la BTK<sup>45</sup>, au même titre que l'apparition de nouvelles mutations *TP53* ou *NSD2*<sup>46</sup>. Un inhibiteur non covalent de la BTK se lie de manière réversible à la poche de fixation de l'ATP dans la BTK, permettant possiblement de surmonter la mutation ponctuelle C481S. Le pirtobrutinib, premier inhibiteur non covalent de la BTK de sa classe, montre une activité clinique dans le LCM R/R, y compris chez les patients déjà exposés aux inhibiteurs de BTK, avec un taux de réponse globale (TRG) de 58 %, mais seulement 6 mois de SSP pour l'ensemble de la population à l'étude<sup>47</sup>. Il faut toutefois signaler que les patients qui répondent au traitement peuvent en tirer un bénéfice significatif, avec une durée médiane de réponse de 22 mois<sup>47</sup>. Le profil des effets indésirables est comparable à celui des inhibiteurs covalents de BTK, notamment les cytopénies, les douleurs musculosquelettiques, les diarrhées, les ecchymoses et les infections. Compte tenu de leur efficacité après une exposition aux inhibiteurs de BTK, l'essai en cours BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) évalue le pirtobrutinib par rapport à un inhibiteur covalent de BTK au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un LCM R/R naïf aux inhibiteurs de BTK. Le nembrabrutinib est un autre inhibiteur non covalent de la BTK dont le profil semble similaire après un essai de phase précoce<sup>48</sup>, et qui fait l'objet d'essais en cours en monothérapie (NCT05458297)<sup>49</sup> et en association (NCT05458297)<sup>50</sup>.

### 2) Conjugué anticorps-médicament anti-ROR-1

ROR-1 est une oncoprotéine exprimée dans la plupart des hémopathies malignes<sup>51</sup>, y compris dans le LCM R/R<sup>52</sup>. Le zilovertamab védotine est un CAM ciblant ROR-1 combiné à la charge utile qu'est l'agent antimicrotubules la monométhylauristatine E (MMAE), qui entre également dans la composition du brentuximab védotine. En monothérapie, il a permis d'obtenir une réponse chez environ 50 % des patients atteints de LCM R/R<sup>53</sup>. Un traitement d'association du zilovertamab avec le nemtabrutinib est évalué dans l'essai Waveline-006<sup>50</sup>, car leurs toxicités ne se chevauchent pas. Comme prévu avec la MMAE, la toxicité comprend la neutropénie, les infections et la neuropathie périphérique.

### 3) Anticorps bispécifiques (CD20 x CD3)

Le glofitamab<sup>54</sup>, l'epcoritamab<sup>55</sup> et le mosunétuzumab<sup>56</sup> sont des anticorps bispécifiques dirigés contre le CD20 et qui se lient simultanément avec le CD3 pour induire l'activation des lymphocytes T et la lyse des cellules B malignes<sup>57</sup>. Malgré quelques différences dans les voies d'administration (intraveineuse ou sous-cutanée) et dans la durée du traitement (durée fixe ou en continu), ils semblent comparables en matière d'efficacité. Dans les essais cliniques portant sur diverses hémopathies malignes à cellules B R/R, y compris le LCM, ces molécules ont montré un profil de toxicité gérable avec un SRC fréquent, mais de faible grade, et de rares ICANS, ainsi que des risques infectieux qui restent une préoccupation sérieuse<sup>58</sup>. Une plus grande expérience est nécessaire pour mieux gérer le SRC en ambulatoire, ainsi que les complications infectieuses observées avec ces nouveaux traitements, mais aussi pour guider la durée optimale du traitement. Par ailleurs, ces anticorps bispécifiques présentent l'avantage d'être prêts à l'emploi (*off-the-shelf*) et pouvant être offerts en temps opportun aux patients présentant une progression rapide de la maladie, ce qui n'est pas toujours possible avec les CAR-T. L'essai GLOBRYTE (NCT06084936) compare le glofitamab (bispécifique CD20 x CD3) au traitement choisi par l'investigateur chez des patients atteints de LCM R/R ayant déjà été traité par un inhibiteur de la BTK.

| Classe thérapeutique           | Population   | Recrutement visé | Médicament à l'étude                              | Phase                              | Comparateur                               | Paramètre principal d'évaluation | Essai  |
|--------------------------------|--|------------------|---|------------------------------------|---|----------------------------------|--|
| Inhibiteur non covalent de BTK | ≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi                               | 500              | Pirtobrutinib                                     | Phase 3, en ouvert, randomisée 1:1 | Inhibiteur de BTK au choix du chercheur   | SSP                              | BRUIN MCL-321<br>NCT04662255 <sup>75</sup>             |
|                                | ≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi                               | 275              | Nemtabrutinib (avec zilovertamab védotine)        | Phase 2                            | -   | TRG                              | MK-2140-006, cohorte C<br>NCT05458297 <sup>49,50</sup> |
| Anticorps bispécifiques        | ≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTKi                        | 182              | Glofitamab  | Phase 3                            | Choix du chercheur (BR ou R-lénalidomide) | SSP                              | GLOBRYTE<br>NCT06084936 <sup>76</sup>                  |
|                                | Réfractaire aux inhibiteurs de BTK exclu                         | 50               | Glofitamab + Pirtobrutinib                        | Phase 2                            | -   | RC                               | NCT06252675 <sup>77</sup>                              |
|                                | ≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi                               | 40               | Acalabrutinib, obinutuzumab et glofitamab         | Phase 2                            | -   | RC                               | NCT06054776 <sup>78</sup>                              |
| Inhibiteur de BCL-2            | ≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTKi                        | 122              | BGB-11417 (sonrotociax)                           | Phase 1/2                          | -   | TRG                              | NCT05471843 <sup>79</sup>                              |
| CAM anti-ROR-1                 | LCM R/R  | 275              | Zilovertamab védotine, avec diverses associations | Phase 2                            | -   | TRG                              | waveLINE-006<br>NCT05458297 <sup>50</sup>              |
| CAM anti-CD79b                 | ≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTK                         | 16               | Polatuzumab védotine, avec bendamustine-rituximab | Phase 2                            | -   | TRG                              | NCT05868395 <sup>80</sup>                              |
| Dégradeurs de BTK              | Hémopathies malignes à cellules B récidivantes, y compris le LCM | 127              | BGB-16673   | Phase 1/2 Expansion                | -   | Innocuité TRG                    | NCT05294731 <sup>81</sup><br>NCT05006716 <sup>82</sup> |
|                                |  | 466              | NX-2127   | Phase 1                            | -   | Innocuité TRG                    | NCT04830137 <sup>83</sup>                              |
|                                | 160  | NX-5948          | Phase 1   | -                                  | Innocuité TRG                             | NCT05131022 <sup>84</sup>        |  |
|                                | 292  | ABBV-101         | Phase 1   | -                                  | EI  | NCT05753501 <sup>85</sup>        |  |
|                                | 128  | AC676            | Phase 1   | -                                  | EI  | NCT05780034 <sup>86</sup>        |  |
|                                | 60   |                  |   |                                    |   |                                  |  |

**Tableau 3.** Essais en cours sélectionnés dans le LCM récidivant ou réfractaire (R/R); avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCP et Diego Villa, M.D., MPH, FRCP

**Abbreviations :** BR : bendamustine-rituximab, BTKi : Bruton's tyrosine kinase inhibitor (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), CAM : conjugué anticorps-médicament, EI : effet indésirable, LCM : lymphome à cellules du manteau, RC : réponse complète, R-Len : rituximab-lénalidomide, ROR-1 : receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1 (récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1), SSP : survie sans progression.

#### 4) Autres traitements émergents

Parmi les nouveaux agents, citons les dégradeurs de BTK et d'autres inhibiteurs de petites molécules ciblant de voies telles que PI3K ou NFκB. Des stratégies d'association des traitements décrits précédemment sont également en cours d'étude, comme le mosunétuzumab avec le polutuzumab védotine<sup>59</sup>, ou le nemtabrutinib avec le zilovertamab védotine<sup>50</sup> (**Tableau 3**).

#### Conclusion

Les options thérapeutiques pour le LCM R/R ont augmenté au cours de la dernière décennie avec l'émergence de plusieurs agents dotés de nouveaux mécanismes d'action. Les cliniciens sont actuellement confrontés au défi de choisir la séquence optimale, mais aussi de s'assurer que tous les traitements sont fournis aux patients dans le contexte de cette maladie qui reste incurable. La **Figure 1** présente une proposition d'algorithme de traitement pour la prise en charge du LCM R/R à l'ère actuelle. Les cliniciens seront de plus en plus confrontés au défi d'identifier les combinaisons les plus efficaces pour des patients spécifiques, compte tenu de l'hétérogénéité biologique du LCM. Dans le contexte canadien, l'accès et le financement restent un défi supplémentaire.

#### Auteur correspondant

**Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC**  
**Courriel :** [dvilla@bccancer.bc.ca](mailto:dvilla@bccancer.bc.ca)

#### Divulgations des liens financiers

**JNC : a reçu des honoraires :** BeiGene.  
**DV : a participé à des comités consultatifs et a reçu des honoraires :** Janssen, BeiGene, AstraZeneca, Roche, AbbVie, Kite/Gilead, BMS/Celgene, Merck et Zetagen; **a reçu du financement à la recherche (à l'établissement) de la part :** Roche et de AstraZeneca.

#### Références

1. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2022;386(26):2495-506.
2. Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram Bernd H, Loddenkemper C, Leo Hansmann M, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008;111(4):2385-7.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
4. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
5. Simone F, Davide R, Andrea R, Alessio B, Valeria S, Christian WE, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604-12.
6. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner A-K, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol*. 2019;185(5):940-4.
7. Bond DA, Switchenko JM, Maddocks KJ, Churnetski MC, Goyal S, Shanmugasundaram K, et al. Outcomes Following Early Relapse in Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2019;134:753.
8. Bond DA, Switchenko JM, Villa D, Maddocks K, Churnetski M, Gerrie AS, et al. Early relapse identifies MCL patients with inferior survival after intensive or less intensive frontline therapy. *Blood Adv*. 2021;5(23):5179-89.
9. Villa D, Jiang A, Visco C, Crosbie N, McCulloch R, Buege MJ, et al. Time to progression of disease and outcomes with second-line BTK inhibitors in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(16):4576-85.
10. Villa D, Sehn LH, Savage KJ, Toze CL, Song K, den Brok WD, et al. Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(15):3486-94.
11. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1700-9.

12. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2016;388(10044):565-75.
13. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-8.
14. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(11):1118-31.
15. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024;204(1):108-26.
16. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2017;377(13):1250-60.
17. Di M, Long JB, Kothari SK, Sethi T, Zeidan AM, Podoltsev NA, et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of rituximab maintenance in older patients with mantle cell lymphoma: a population-based analysis. *Haematologica*. 2023;108(8):2218-23.
18. Dreyling M, Doorduyn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024.
19. Villa D, Larouche JF, Cheung M, Keating MM, Zukotynski K, Tonseth P, et al. Rituximab combined with chemotherapy and acalabrutinib prior to autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: The Rectangle Trial. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):483-4.
20. Michael Wang JM, David Belada, Yuqin Song, Wojciech Jurczak, Jonas Paludo, Michael P. Chu, Irina Kryachok, Laura Fogliatto, Chan Cheah, Marta Morawska, Juan Manuel Sancho, Yufu Li, Caterina Patti, Cecily Forsyth, Jingyang Zhang, Robin Lesley, Safaa Ramadan, Simon Rule, Martin Dreyling. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: Results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled ECHO trial. *EHA 2024 Late Breaking Abstract*. 2024.
21. Dreyling M, Tam CS, Wang M, Smith SD, Ladetto M, Huang H, et al. A Phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. *Future Oncol*. 2021;17(3):255-62.
22. AstraZeneca. A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax and Rituximab in Participants With Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma (TrAVeRse). 2023.
23. Minson A, Hamad N, Di Ciaccio P, Talaulikar D, Ku M, Ratnasingam S, et al. Death from mantle cell lymphoma limits sequential therapy, particularly after first relapse: Patterns of care and outcomes in a series from Australia and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2024;204(2):548-54.
24. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35(3):787-95.
25. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, Dreger P, Friedberg JW, Dreyling M, et al. ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(12):2911-21.
26. Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas J, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere*. 2022;6(5):e712.
27. Tivey A, Shotton R, Eyre TA, Lewis D, Stanton L, Allchin R, et al. Ibrutinib as first-line therapy for mantle cell lymphoma: a multicenter, real-world UK study. *Blood Adv*. 2024;8(5):1209-19.
28. Dartigeas C, Slama B, Doyle M, Tapprich C, Albrecht C, Dupuis S, et al. FIRE Study: Real-World Effectiveness and Safety of Ibrutinib in Clinical Practice in Patients with CLL and MCL. *Clin Hematol Int*. 2022;4(3):65-74.
29. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129(18):2581-4.
30. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2022;386(26):2482-94.
31. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-67.
32. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4216-24.
33. Bock AM, Gile JJ, Larson MC, Poonsombudlert K, Tawfiq RK, Maliske S, et al. Evolving treatment patterns and improved outcomes in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a prospective cohort study. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):169.
34. 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.

35. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-e71.
36. Sawalha Y, Goyal S, Switchenko JM, Romancik JT, Kamdar M, Greenwell IB, et al. A multicenter analysis of the outcomes with venetoclax in patients with relapsed mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(13):2983-93.
37. Bouchlaka MN, Wolff J, Grindle KM, Lu L, Qian S, et al. FBXO10 deficiency and BTK activation upregulate BCL2 expression in mantle cell lymphoma. *Oncogene*. 2016;35(48):6223-34.
38. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2018;378(13):1211-23.
39. Wang M, Jurczak W, Trněný M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, et al. Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatico Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 2):LBA-2-LBA-.
40. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemester FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1175-9.
41. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM*. 2020;382(14):1331-42.
42. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2594-606.
43. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(12):3606-10.
44. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(10):1146-57.
45. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-43.
46. Jain N, Mamgain M, Chowdhury SM, Jindal U, Sharma I, Sehgal L, et al. Beyond Bruton's tyrosine kinase inhibitors in mantle cell lymphoma: bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, CAR T-cells, and novel agents. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):99.
47. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):3988-97.
48. Simmons ME, McIntosh J, Zhang T, Li Y, Yan F, Yao Y, et al. The Reversible BTK Inhibitor Nemtabrutinib Demonstrates Favorable Antitumor Efficacy and Enhances the Function of CAR T Cells in Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2023;142:5789.
49. LLC MSD. A Study of Zilvertamab Vedotin (MK-2140) as Monotherapy and in Combination in Participants With Aggressive and Indolent B-cell Malignancies (MK-2140-006). 2024.
50. Zinzani PL, Mayer J, Benjamini O, Berkovits A, Glimelius I, Stevens DA, et al. waveLINE-006: A phase 2 study of the safety and efficacy of zilvertamab vedotin as monotherapy or in combination in patients (pts) with aggressive and indolent B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2023;41(16\_suppl):TPS7595-TPS.
51. Kipps TJ. ROR1: an orphan becomes apparent. *Blood*. 2022;140(14):1583-91.
52. Jiang VC, Liu Y, Jordan A, McIntosh J, Li Y, Che Y, et al. The antibody drug conjugate VLS-101 targeting ROR1 is effective in CAR T-resistant mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):132.
53. Wang ML, Barrientos JC, Furman RR, Mei M, Barr PM, Choi MY, et al. Zilvertamab Vedotin Targeting of ROR1 as Therapy for Lymphoid Cancers. *NEJM Evidence*. 2022;1(1):EVIDoa2100001.
54. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, Bachy E, Crump M, Trněný M, et al. Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):178-80.
55. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, et al. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):45-6.
56. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH, et al. Durable Responses With Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory Indolent and Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: Extended Follow-Up of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2024;0(0):JCO.23.02329.
57. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*. 2023;141(5):467-80.
58. Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024;143(16):1565-75.
59. Budde LE, Olszewski AJ, Assouline S, Lossos IS, Diefenbach C, Kamdar M, et al. Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial. *Nat Med*. 2024;30(1):229-39.
60. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):57-66.

61. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *British journal of haematology*. 2020;189(4):684-8.
62. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):171.
63. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, Boral A, et al. Bortezomib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL): Results of the PINNACLE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18\_suppl):7512-.
64. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology*. 2009;20(3):520-5.
65. Zaja F, Ferrero S, Stelitano C, Ferrari A, Salvi F, Arcari A, et al. Second-line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: a phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2017;102(5):e203-e6.
66. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-45.
67. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
68. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2016;387(10020):770-8.
69. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Smith SD, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. 2024;109(1):343-50.
70. Tam CS, Opat S, Simpson D, Cull G, Munoz J, Phillips TJ, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(12):2577-85.
71. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2022;139(21):3148-58.
72. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, 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*. 2023;41(3):555-67.
73. Wang ML, Assouline S, Kamdar M, Ghosh N, Naik S, Nakhoda SK, et al. Fixed Duration Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin Has Promising Efficacy and a Manageable Safety Profile in Patients with BTKi Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Initial Results from a Phase Ib/II Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):734-.
74. Wang ML, Mei M, Barr PM, Barrientos JC, de Vos S, Furman RR, et al. Zilovertamab vedotin (MK-2140) in relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): 14-month follow-up of the phase 1 waveLINE-001 study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):571-2.
75. Wang M, Eyre TA, Shah NN, Gouill SL, Dreyling MH, Vandenberghe E, et al. BRUIN MCL-321: A phase 3, open-label, randomized study of pirtobrutinib versus investigator choice of BTK inhibitor in patients with previously treated, BTK inhibitor naïve mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16\_suppl):TPS7587-TPS.
76. Phillips TJ, Matasar M, Eyre TA, Gine E, Filézac De L'Étang A, Byrne B, et al. GLOBRYTE: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Trial Evaluating Glofitamab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3052-.
77. Andreadis B. Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
78. Center CoHM. Acabrutinib, Obinutuzumab, and Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
79. Beigene. Study of BGB-11417 Monotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2022.
80. Vienna MUo. Efficacy of Polatuzumab, Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed/ Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
81. Beigene. Treatment of Chinese Participants With B-Cell Malignancies With BGB-16673, a Bruton Tyrosine Kinase-Targeted Protein-Degrader. 2022.
82. Beigene. A Dose-Escalation and Expansion Study of BGB-16673 in Participants With B-Cell Malignancies. 2021.
83. Therapeutics N. A Study of NX-2127 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. 2021.
84. Therapeutics N. A Study of NX-5948 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. 2022.
85. Abbvie. Study to Evaluate Adverse Events, Change in Disease Activity, and How Oral ABBV-101 Moves Through the Body in Adult Participants With B-Cell Malignancies. 2023.
86. Inc AB. A Study of AC676 for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. 2023.