

À propos de l'autrice



Mary-Margaret Keating, M.D.

La D^{re} Mary-Margaret Keating est hématologue et professeure adjointe de médecine au département d'hématologie du QEII *Health Science Center* à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Son intérêt clinique se porte sur les lymphomes et elle participe à la sélection et à la supervision des essais cliniques dans ce domaine. Elle a obtenu une maîtrise en éducation médicale à l'Université Acadia et se passionne pour l'enseignement aux étudiants en médecine, aux résidents et aux patients. Elle est directrice du programme de résidence en hématologie et cheffe d'unité pour le cours de clinicien qualifié à la *Dalhousie Medical School*.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, QEII *Health Science Center* à Halifax, Nouvelle-Écosse.

Le lymphome folliculaire non hodgkinien : La première rechute et au-delà

Mary-Margaret Keating, M.D.

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) est le sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent le plus fréquent, et globalement, le deuxième type de lymphome le plus fréquent^{1,2}. Au Canada, l'incidence du LF normalisée selon l'âge est de 38,3 cas par million d'individus par an. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans et l'incidence chez les hommes et les femmes est similaire³. Le lymphome folliculaire peut être traité par une thérapie systémique, mais demeure incurable. On observe une survie globale (SG) médiane d'environ 20 ans pour le LF⁴. Historiquement, cette longue médiane de survie a été maintenue grâce à des périodes de surveillance vigilante et de traitement par chimio-immunothérapie lorsque la maladie devient symptomatique. L'histoire naturelle habituelle du LF consiste en une succession de rechutes et de rémissions, de plus en plus courtes, et une maladie de plus en plus réfractaire^{5,6}. La prise en charge du LF en rechute reste controversée et la décision concernant la prochaine ligne de traitement est un

domaine qui évolue rapidement. L'ancienne norme qui consistait à répéter la chimio-immunothérapie initiale est contestée par l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées. Il demeure difficile pour les patients canadiens d'accéder à ces nouvelles thérapies en dehors des essais cliniques et des programmes d'accès. Cette revue présentera une approche thérapeutique pour le LF en rechute en tenant compte des schémas de remboursement canadiens, en plus de revoir les nouveaux médicaments qui ont le plus haut niveau de preuves et les données les plus à ce jour.

Thérapie de première intention

La radiothérapie ou le rituximab en monothérapie peuvent être appropriés pour des populations spécifiques de patients. Le traitement de première ligne du LF symptomatique au Canada reste standardisé. La plupart des centres utilisent la chimio-immunothérapie composée de la bendamustine et du rituximab (BR), sur la base de l'innocuité et de l'efficacité démontrées dans les essais BRIGHT et StiL⁷⁻¹⁰. L'option d'un traitement

d'entretien au rituximab pendant deux ans est plus controversée en raison des inquiétudes concernant le dysfonctionnement prolongé des cellules B, le risque infectieux et le suivi à long terme de l'étude PRIMA qui a montré une amélioration de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale (SG)¹¹. Malgré tout, de nombreux centres, dont le nôtre, proposent cette thérapie car la SSP médiane de 10,5 ans permet de prolonger la période sans traitement pour les patients et les soignants par rapport à une SSP de 4,1 ans sans un entretien¹¹. La majeure partie de la durée médiane de la SG observée dans le lymphome folliculaire s'explique par les premières années de surveillance vigilante et la longue rémission typique lors de la première ligne de traitement.

Durée de la première rémission

En tant que cliniciens, nous commençons à nous inquiéter lorsqu'un patient atteint de LF rechute de façon agressive et/ou précoce. La durée moyenne de la première rémission pour le LF est de 4 à 10 ans et les patients qui rechutent bien avant la médiane sont considérés comme ayant une rechute précoce, également connue sous le nom de « progression de la maladie dans les 24 mois » (POD24)^{5,12,13}. De nombreuses études ont révélé des résultats inférieurs pour ce groupe, avec une SG de 38 à 50 % après 2 à 5 ans de suivi, ce qui est plutôt médiocre par rapport aux patients sans POD24 qui ont une SG de 90 % à 5 ans^{5,12,13}. Outre le problème de survie des patients ayant une POD24, une étude rétrospective canadienne de 2019 a révélé que 76 % des patients atteints de LF traités par la chimio-immunothérapie BR initialement et ayant une POD24 ont eu une transformation de leur maladie¹². Une transformation histologique à grandes cellules doit être envisagée chez tout patient atteint d'un LF en rechute, étant donné qu'il existe un risque annuel de transformation de 1 à 2 % et que 15 % des patients subiront une transformation au cours de leur maladie¹⁴.

Options à la première rechute

Retraitement avec une chimio-immunothérapie

Au Canada, la première rechute du LF est généralement traitée par une chimio-immunothérapie à base de rituximab,

en particulier pour les patients qui ont obtenu une rémission raisonnable avec le traitement de première intention. Une cohorte rétrospective de patients de l'Ontario (2005-2013) a montré que 64 % des patients atteints de LF avaient reçu le R-CVP (rituxan, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) comme traitement de première intention. Par la suite, le traitement de deuxième intention a été une chimiothérapie en monothérapie dans 40 % des cas et le BR dans 32 % des cas¹⁵. L'efficacité du BR a été démontrée dans le LF en rechute - mais non dans le LF réfractaire - dans 2 études cliniques de phase 2 qui ont donné des résultats similaires avec un taux de réponse globale (TRG) de 90 et 92 % et une SSP médiane de 23 et 24 mois¹⁶⁻¹⁸. En comparaison, l'utilisation de la bendamustine en monothérapie dans une cohorte de LNH indolents en rechute a donné un TRG de 76 % avec une durée médiane de réponse (DDR) de 10 mois¹⁸. En tenant compte des autres options remboursées localement ou des essais cliniques, la chimio-immunothérapie peut être la meilleure option disponible pour les patients qui ont obtenu une première rémission moyenne ou meilleure.

Pour le sous-groupe d'environ 20 % de patients atteints de LF en rechute ou réfractaire (R/R) avec une POD24, le retraitement avec la R-chimiothérapie d'origine est moins attrayant. Plusieurs études ont montré des réponses inférieures à la bendamustine dans la population réfractaire au R avec des TRG de 75 à 77 % et une DDR médiane de 6,7 à 9,2 mois^{19,20}. L'étude GADOLIN a recruté des patients réfractaires au rituximab avec une POD24, et randomisés pour recevoir l'obinutuzumab (O), un anticorps monoclonal anti-CD20 de deuxième génération, avec la bendamustine (B) ou la B en monothérapie. En l'absence de progression de la maladie, les patients du groupe OB ont ensuite reçu un traitement d'entretien par O^{21,22}. Après un suivi médian de 32,6 mois dans le groupe OB et de 19,3 mois dans le groupe B, la SSP médiane était de 25,3 mois pour OB et de 14 mois pour B en monothérapie ($p < 0,001$). De plus, dans le groupe traité par l'association, un avantage de SG a été observé, avec une SG médiane non évaluable pour OB contre 53,9 mois dans le groupe traité par la B en monothérapie^{21,22}. Bien qu'une nouvelle thérapie ou un essai clinique soit préférable dans cette population de patients, les résultats de GADOLIN montrent qu'un retraitement par chimio-immunothérapie dans une population

ayant eu une POD24 est une option raisonnable et remboursée au Canada.

Rituximab + lénalidomide

L'association du rituximab et de la lénalidomide (R2) a été introduite comme approche alternative pour le traitement de la LF en rechute et est remboursée dans certaines provinces canadiennes sur la base de l'essai AUGMENT, publié en 2019²³. Cet essai de phase 3 a randomisé des patients atteints de LF R/R et de lymphome de la zone marginale avec ≥ 1 ligne de traitement antérieure ($> 50\%$ avaient 1 ligne antérieure seulement) pour recevoir R2 vs R en monothérapie²³. Le critère d'évaluation principal a été atteint pour le R2 qui a montré une SSP médiane, évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), de 39,4 mois contre 14,1 mois pour le R en monothérapie²³. Ce bénéfice de SSP s'est maintenu dans les populations à risque plus élevé, telles que les patients réfractaires à la dernière ligne de traitement et le temps écoulé depuis le dernier traitement, ce qui montre que ce traitement peut être une bonne option pour les patients ayant eu une POD24. En outre, le R2 a eu une DDR médiane favorable de 39,4 mois contre 14,1 mois pour le R en monothérapie²³. Il est important de prendre en compte les effets secondaires du bras R2 qui, sans surprise, présentait des taux plus élevés de réactions cutanées, d'infections et de neutropénie de grade 3–4 nécessitant l'utilisation de facteurs de croissance et des réductions de doses. Si le R2 est remboursé, il s'agit d'une alternative intéressante ou d'un complément à la chimio-immunothérapie répétée dans le cadre du LF R/R.

Lénalidomide + obinutuzumab

Toujours en 2019, l'essai de phase 2 GALEN à un seul bras a adopté une approche différente et a combiné la lénalidomide (L) avec l'obinutuzumab pendant 6 cycles, suivis d'un an de L en entretien et de 2 ans d'O en entretien, chez 86 patients atteints de LF en rechute avec ≥ 1 ligne antérieure de traitement²⁴. Le critère d'évaluation principal était le TRG à la fin de l'induction, qui était de 79,1 % (IC à 95 % : 68,9 à 87,1). La SSP à 2 ans et la DDR étaient respectivement de 64 % et 69,6 %²⁴. Actuellement, ce protocole n'est pas remboursé de manière standard au Canada.

Options à la deuxième rechute

Lorsqu'un patient atteint de LF rechute une seconde fois, des considérations similaires concernant la transformation, la durée de la rémission, les lignes de traitement antérieures et l'état de performance du patient doivent être examinés. La meilleure prochaine option de traitement peut être un des choix discutés ci-dessus, un essai clinique ou une radiothérapie, si une seule zone de la maladie nous préoccupe. Le meilleur moment pour envisager une autogreffe de cellules souches (AGCS) est soit à la première, soit à la deuxième rechute, si cette option est viable pour le patient. Il s'agit d'un domaine controversé sans données solides et où il est difficile d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ce type de thérapie intensive.

Autogreffe de cellules souches

Bien qu'il existe un certain nombre de nouvelles thérapies pour le LF, jusqu'à présent, la SSP reste courte et de nombreux patients rechutent après 2 à 3 ans^{23,25}. L'AGCS est une option thérapeutique classique pour le LF R/R. Certaines études prospectives plus anciennes suggèrent un bénéfice pour un petit sous-ensemble de patients qui atteignent une SSP de longue durée^{26,27}. Il persiste une inquiétude quant aux effets indésirables précoces et tardifs de cette thérapie à haute dose. L'essai CUP a montré une amélioration de la SG et de la SSP pour l'AGCS par rapport à la chimiothérapie seule, mais l'essai a été réalisé avant l'ère du rituximab²⁷. Un certain nombre de publications font état d'une SSP prolongée, mais elles sont toutes rétrospectives et présentent donc des biais inhérents^{28–31}. Des données rétrospectives canadiennes récemment publiées, provenant d'un seul centre et portant sur 162 patients atteints de LF R/R ayant subi une AGCS rapportent une SSP de 51 % et une SG de 69 % à 12 ans³². Aucune rechute n'a été signalée 9 ans après l'AGCS. Les meilleurs résultats ont été observés chez les patients soumis à une AGCS en traitement de deuxième ligne et qui n'avaient pas de POD24³². Les résultats à l'AGCS étaient supérieurs pour les patients greffés à la première ou à la deuxième rechute, avec un temps à la progression à 12 ans de 61 % contre 34 % pour les patients à la troisième rechute ou plus tard. Malheureusement, il manque des essais prospectifs récents comparant l'AGCS au traitement standard pour pouvoir formuler une recommandation solide sur cette thérapie.

Nouveau médicament	Essai	Phase	N	Ligne antérieure	TRG	RC	SSP médiane (mois)
Lénalidomide + rituximab ²³	AUGMENT	3	147 vs 148	≥ 1	80 % vs 55 %	35 % vs 20 %	30 vs 14
Mosunétuzumab ³⁴	NCT02500407	2	90	≥ 2	80 %	60 %	24
Tazémétostat ³⁸	NCT05467943	2	45 ^{muté} 54 ^{ts}	≥ 2	69 % ^{muté} 35 % ^{ts}	13 % ^{muté} 4 % ^{ts}	10,9 ^{muté} 13 ^{ts}
Zanubrutinib + obinutuzumab ⁴⁴	ROSEWOOD NCT03332017	2	217	≥ 2	69 %	39 %	28
Axi-cel ⁴⁹	ZUMA-5 NCT03105336	2	127 LF 31 LYM	≥ 2	94 % LF	79 % LF	SSP à 3 ans 54 %
Tisa-cel ⁵⁰	ELARA NCT03568461	2	94	≥ 2	86 %	68 %	SSP à 2 ans 57 %

Tableau 1. Nouveaux médicaments avec les données d'efficacité les plus matures dans le LF R/R; avec l'aimable autorisation de Mary-Margaret Keating, M.D.

Abréviations : N : nombre; LF : lymphome folliculaire; LYM : lymphome de la zone marginale; RC : réponse complète; R/R : récidivant/réfractaire; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale; TS : type sauvage.

Il est raisonnable d'envisager l'AGCS chez un patient plus jeune, en bonne santé et sensible à la chimiothérapie, lors d'une rechute précoce plutôt que tardive, en particulier si les autres options remboursées ou l'accès à des essais sont limités.

Options lors de la troisième rechute et plus tard

Plusieurs nouveaux agents ont été étudiés et approuvés pour le traitement du LF à rechutes multiples, mais aucun d'entre eux n'est actuellement remboursé au Canada. Voici un résumé des médicaments et des thérapies cellulaires pour lesquels nous disposons de données les plus récentes (également résumés dans le **Tableau 1**).

Mosunétuzumab

Le mosunétuzumab est un anticorps bispécifique mobilisant les cellules T (BiTE) qui cible le CD20 des cellules du LF et le CD3 des cellules T. Il a été approuvé en 2022 aux

États-Unis et en Europe. L'étude d'homologation était une étude de phase 2 à un seul bras, dans laquelle ont participé 90 patients ayant déjà reçu ≥ 2 lignes antérieures de traitement, y compris un alkylant et un anti-CD20³³. Les patients ont été traités avec au moins 8 cycles, mais en cas de réponse partielle ou de maladie stable, le traitement a été poursuivi jusqu'à 17 cycles. Un taux de réponse complète (RC) de 60 % a été rapporté par le CEI, et constituait le critère d'évaluation principal³³. Les données de suivi à 3 ans ont été récemment présentées lors de la réunion de l'*American Society of Hematology* de 2023³⁴. Après une durée médiane de suivi de 37,4 mois, la SSP médiane était de 24 mois et pour les patients ayant obtenu une RC, la DDR médiane était de 35,9 mois³³. Dans l'ensemble, le mosunétuzumab montre une activité prometteuse, mais un suivi à plus long terme est nécessaire³³. D'autres thérapies BiTE ont été étudiées dans le LF, mais n'ont pas encore été approuvées. Une revue complète a été publiée récemment dans ce journal³⁵.

Tazémétostat

Le tazémétostat est un inhibiteur d'EZH2 administré par voie orale, premier de sa classe, et qui a reçu une approbation dans le cadre d'une procédure accélérée de la FDA en 2020. Il est destiné aux patients adultes atteints de LF R/R dont les tumeurs sont positives à la mutation *EZH2*, détectée par un test approuvé par la FDA, et qui ont reçu ≥ 2 lignes antérieures de traitement systémique, ainsi qu'aux patients adultes atteints de LF R/R qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. L'approbation à Santé Canada n'a pas encore été demandée. L'EZH2 est une histone méthyltransférase responsable de la formation du centre germinale et de la limitation de la prolifération des cellules B^{36,37}. Les mutations activatrices d'*EZH2* sont présentes chez environ 20 % des patients atteints de LF^{36,37}. L'essai d'homologation de phase 2 a porté sur 99 patients atteints de LF R/R, dont 45 avaient un *EZH2* muté et 54 un type sauvage (TS)³⁸. Le TRG pour le groupe muté était de 69 % et de 35 % pour les patients TS. La DDR médiane était similaire entre le groupe muté et le groupe TS (10,9 mois contre 13 mois), ce qui soulève la question de savoir s'il faut exiger ou non un test mutationnel pour utiliser ce traitement³⁸. Ce médicament a été bien toléré, avec un faible nombre de patients nécessitant un retard ou une réduction de la dose, ce qui le rend potentiellement plus intéressant pour une population âgée ou plus fragile³⁸.

Zanubrutinib

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) interfèrent avec une voie clé dans les lymphomes à cellules B et ont été introduits avec succès comme thérapie efficace pour plusieurs types de LNH RR^{39,40}. Les résultats des études sur le lymphome folliculaire utilisant l'ibrutinib, un inhibiteur de la BTK de première génération, en monothérapie ou en association avec le rituximab, ont été décevants⁴¹⁻⁴³. Plus récemment, l'étude ROSEWOOD a montré des résultats encourageants en utilisant le zanubrutinib (Z), un inhibiteur de la BTK de deuxième génération, en association avec l'obinutuzumab (O)⁴⁴. Cette étude de phase 2 randomisée portant sur 217 patients atteints de LF R/R avec ≥ 2 lignes antérieures de traitement (y compris un anti-CD20 et un agent alkylant) a montré un TRG et une SSP médiane de 69 % et 28 mois pour ZO vs 46 % et 10,4 mois pour O en monothérapie⁴⁴. La SG estimée à 2 ans était de 77 % vs 71 % en faveur de l'association ZO⁴⁴. Une

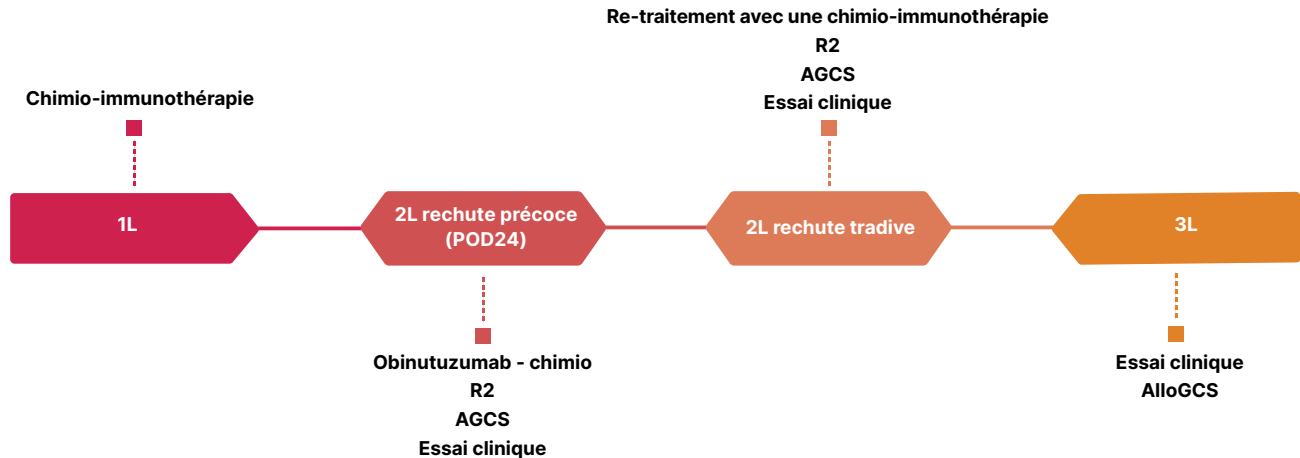
étude de phase 3 (MAHOGANY) est en cours avec le zanubrutinib associé à un anti-CD20 vs le R2 chez des patients ayant reçu ≥ 1 ligne antérieure pour le LF R/R et le lymphome de la zone marginale. Cela pourrait clarifier davantage le rôle des inhibiteurs de la BTK dans le traitement du LF.

Inhibiteurs de la PI3K

Il n'y a actuellement aucun inhibiteur de la PI3K sur le marché pour le LF R/R. Plus récemment, en novembre 2023, le copanlisib a été retiré du marché américain^{45,46}. Ces médicaments (idélalisib, duvélisib, umbralisib) ont tous reçu une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement du LF R/R sur la base d'études initiales de phase précoce, mais les données ultérieures ont révélé un rapport bénéfice/effets secondaires inadéquat⁴⁵.

CAR-T

Deux thérapies par cellules CAR-T sont approuvées par Santé Canada et les décisions finales de remboursement ont été rendues pour le LF R/R après ≥ 2 lignes de traitement antérieures : l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel), un agent basé sur le CD28 et le tisagenlecleucel (tisa-cel), un produit CAR-T basé sur le 4-1BB^{47,48}. L'ACMTS recommande que Yescarta (axi-cel) soit remboursé par les régimes publics d'assurance médicament pour le traitement des patients adultes atteints de LF R/R de grade 1, 2 ou 3a et dont la maladie est réapparue après un traitement de deuxième ligne ou des lignes de traitement ultérieures. L'ACMTS recommande également que Kymriah soit remboursé par les régimes publics d'assurance médicament pour le traitement des adultes atteints de LF R/R chez les patients qui n'ont pas déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, qui sont en relativement bonne santé et que le coût de Kymriah (tisa-cel) soit réduit. Globalement, l'étude de phase 2 ZUMA-5 a démontré qu'après un suivi médian de 40,5 mois, l'axi-cel présentait un TRG de 90 %, un taux de RC de 75 % et une SSP à 3 ans de 54 %⁴⁹. L'étude de phase II ELARA sur le tisa-cel a obtenu un TRG de 86 %, un taux de RC de 68 % et une SSP à 2 ans de 57 %⁵⁰. Ces patients avaient tous reçu de 3 à 4 lignes antérieures de traitement. Il est encourageant de constater que les patients ayant eu une POD24 récente ont également obtenu de bons résultats avec ces produits CAR-T. Une revue complète de la thérapie par cellules CAR-T dans le LF R/R est bien couverte dans un numéro précédent de *Canadian Hematology Today*³⁵.



*Essais cliniques pour accéder aux : BiTe, Tazémétostat, inhibiteurs de BTK de 2^e génération, CAR-T

Figure 1. Une approche canadienne potentielle au traitement du LF R/R; avec l'aimable autorisation de Mary Margaret-Keating, M.D.

Abréviations : 1L : première ligne de traitement; 2L : deuxième ligne de traitement; 3L : troisième ligne de traitement; AGCS : autogreffe de cellules souches; alloGCS : allogreffe de cellules souches; R2 : lénalidomide + rituximab.

AlloGCS

Il est attrayant d'utiliser l'effet greffe-contre-lymphome avec une greffe de cellules souches allogénique non myéloablative ou d'intensité réduite (alloGCS) pour les LF à rechutes multiples, avec une possibilité de guérison. Cependant, des inquiétudes subsistent quant à la mortalité non liée à la rechute⁵¹. Le niveau de preuve disponible rend difficile la recommandation du choix entre l'allo et l'AGCS, car la plupart des ensembles de données sont rétrospectifs et sujets à des biais. Un certain nombre d'études rétrospectives de moindre envergure ont fait état d'une guérison potentielle ou d'un contrôle à long terme de la maladie chez 40 à 60 % des patients atteints de LF R/R, mais avec une mortalité non liée à la rechute de 10 à 30 %^{51,52}. Globalement, l'alloGCS est une option thérapeutique controversée, mais potentiellement curative pour les patients plus jeunes et en meilleure forme physique atteints de LF à rechutes multiples et qui ont épuisé les autres options thérapeutiques. Avec de nouvelles thérapies à l'horizon, le rôle de l'AGCS et de l'alloGCS est susceptible de s'amenuiser.

Résumé

Le paysage thérapeutique du LF R/R évolue rapidement avec de nouveaux agents qui tentent de surmonter les obstacles de la POD24 et de la maladie résistante à la chimio-immunothérapie. Bien que l'accès à ces nouvelles options soit limité au Canada, il est à espérer qu'avec des données plus solides et à plus long terme, elles feront partie des soins standards (**Figure 1**). Il sera important, dans les années à venir, de continuer à soutenir et faciliter l'accès des patients aux essais cliniques, afin qu'ils puissent bénéficier plus rapidement de ces thérapies innovantes.

Autrice correspondante :

D^{re} Mary-Margaret Keating

Courriel : Mary-Margaret.Keating@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Consultante : Seattle Genetics, BMS, AstraZeneca, BeiGene, Taiho, Roche, Incyte, AbbVie

Financement à l'établissement pour la recherche : Taiho, Gilead

Références

1. A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
2. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol*. 1998;9(7):717-720.
3. Le M, Ghazawi FM, Alakel A, et al. Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e473-e481.
4. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-987.
5. 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.
6. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753-759.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
8. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGH2 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
9. Stewart DA, Boudreault JS, Maturi B, et al. Evaluation of subcutaneous rituximab administration on Canadian systemic therapy suites. *Curr Oncol*. 2018;25(5):300-306.
10. Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: Joint Consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(2):59-74.
11. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-2824.
12. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019;134(9):761-764.
13. Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2019;104(6):1202-1208.
14. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851-857.
15. Kuruvilla J, Ewara EM, Elia-Pacitti J, et al. Estimating the burden of illness of relapsed follicular lymphoma and marginal zone lymphoma in Ontario, Canada. *Curr Oncol*. 2023;30(5):4663-4676.
16. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-3389.
17. Robinson KS, Williams ME, Van Der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-4479.
18. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(6):452-457.
19. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma. Results from a Phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):204-210.
20. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010;116(1):106-114.
21. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-1093.
22. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-2266. doi:10.1200/JCO.2017.76.3656
23. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-1199.
24. Morschhauser F, Gouill SL, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(8):e429-e437.
25. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent b-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-4479.

26. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood*. 2009;113(5):995-1001.
27. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3918-3927.
28. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(11):1409-1414.
29. Oh DH, Li H, Duan Q, et al. Quantifying benefit of autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma patients via instrumental variable analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):941-948.
30. Montoto S, Matthews J, Greaves P, et al. Myeloablative chemotherapy for chemo-sensitive recurrent follicular lymphoma: potential benefit in second relapse. *Haematologica*. 2013;98(4):620-625.
31. Peters AC, Duan Q, Russell JA, et al. Durable event-free survival following autologous stem cell transplant for relapsed or refractory follicular lymphoma: positive impact of recent rituximab exposure and low-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index score. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(11):2124-2129.
32. Puckrin R, Chua N, Chin K, et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;201(2):319-325.
33. 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. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055-1065.
34. Schuster SJ, Sehn LH, Bartlett NL, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies: 3-year follow-up from a pivotal phase II study. *Blood*. 2023;142:603.
35. Fleury I, Laverdure E. Anticorps bispécifiques et thérapie par cellules CAR-T pour le lymphome indolent. *Can Hematol Today*. Publié en ligne le 6 nov., 2023:5-11.
36. Bödör C, Grossmann V, Popov N, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013;122(18):3165-3168.
37. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutation of EZH2 (Y641) in Follicular and Diffuse Large B-cell Lymphomas of Germinal Center Origin. *Nat Genet*. 2010;42(2):181-185.
38. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1433-1442.
39. Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565-610.
40. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57.
41. Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood*. 2018;131(2):182-190.
42. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicentre, phase II DAWN Study. *J Clin Oncol*. Published online May 31, 2018.
43. Østenstad B, Piroso MC, Schär S, et al. Sakk 35/14 randomized trial of rituximab with or without ibrutinib for untreated patients with advanced follicular lymphoma in need of therapy. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):117-119.
44. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5107-5117.
45. Richardson NC, Kasamon Y, Pazdur R, et al. The saga of PI3K inhibitors in haematological malignancies: survival is the ultimate safety endpoint. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):563-566.
46. Bayer provides update on Aliqopa® (copanlisib). Bayer Corporation, 2023. Disponible au: <https://www.bayer.com/en/us/news-stories/update-on-aliqopar> (Consulté le 10 février 2024).
47. Yescarta. [consulté le 10 février 2024]. Disponible au: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074215.PDF.
48. Kymriah. [consulté le 10 février 2024]. Disponible au: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068826.PDF.
49. 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. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):91-103.
50. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28(2):325-332.
51. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018;124(8):1733-1742.
52. Khouri IF, Milton DR, Gulbis AM, et al. Nine-year follow-up of patients with relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant and autologous transplant. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5847-5856.