

Évolution des thérapies ciblées pour le lymphome diffus à grandes cellules B récidivant/réfractaire (LDGCB)

Principaux points à retenir:

- Le GemOx a un maintenant un rôle limité en tant que traitement de deuxième ligne autonome dans le paysage actuel du traitement du LDGCB, mais peut tout de même être utile, en particulier lorsque la thérapie par cellules CAR-T, les anticorps bispécifiques ou les conjugués anticorps-médicament ne sont pas accessibles.
- La thérapie par cellules CAR-T demeure une option potentiellement curative clé pour les patients éligibles atteints d'un LDGCB récidivant/réfractaire, et les décisions de traitement doivent être guidées par l'éligibilité, l'état général, l'état fonctionnel des principaux organes vitaux et l'âge biologique plutôt que par l'âge chronologique.
- Les anticorps bispécifiques et les conjugués anticorps-médicament jouent un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de LDGCB récidivant/réfractaire, bien que des études comparatives supplémentaires soient nécessaires pour définir la séquence optimale après une rechute post thérapie par cellules CAR-T.

Dans ce commentaire, Elizabeth Budde, MD, PhD, Gilles Salles, MD, PhD, et Pier Luigi Zinzani, MD, PhD, abordent les principales questions posées par le public lors d'un récent [symposium](#) organisé en marge du congrès EHA 2026 intitulé « Optimisation du traitement du LDGCB : Table ronde d'experts sur le rôle des thérapies ciblées nouvelles et émergentes ». Au cours de ce symposium, les experts ont discuté de l'utilité et du rôle actuels des nouvelles thérapies ciblées émergentes et ont fourni des conseils cliniques sur la personnalisation des soins pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant/réfractaire (R/R).

À l'heure actuelle, l'association gemcitabine/oxaliplatine (GemOx) a-t-elle encore un rôle à jouer dans le traitement des patients atteints de LDGCB nécessitant une thérapie de deuxième ligne ?

Elizabeth Budde, MD, PhD :

Actuellement, l'utilité du GemOx en tant que traitement de deuxième intention est limitée. Il peut être utilisé à court terme comme traitement transitoire avant une infusion de cellules CAR-T.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD :

Je ne pense pas que GemOx ait encore un rôle à jouer seul dans cette nouvelle et passionnante ère des thérapies ciblées pour la prise en charge des patients atteints de [LDGCB](#).

Gilles Salles, MD, PhD :

Concernant GemOx, il est important de noter que d'autres agents peuvent désormais y être associés. Par exemple, chez les patients qui ne sont pas candidats à la thérapie par cellules CAR-T, les anticorps bispécifiques epcoritamab et glofitamab peuvent être utilisés en association avec GemOx. De plus, le conjugué anticorps-médicament (ADC) polatuzumab vedotin peut être utilisé en association avec GemOx chez les patients qui ne sont pas éligibles à recevoir [une thérapie par cellules CAR T](#).

Pour les patients candidats à une thérapie par cellules CAR-T, le GemOx seul ou en association avec le rituximab est une option en tant que traitement d'attente (avant aphérèse) ou traitement de transition (après aphérèse). Outre les critères d'éligibilité, il convient de noter que le traitement par thérapie CAR-T dépend largement de l'accès et de la disponibilité de ce traitement au centre de

cancérologie où le patient est soigné. Ainsi, pour les patients traités dans des centres où la thérapie par cellules CAR-T n'est pas accessible ou n'est pas disponible, ou qui ne peuvent pas recevoir d'anticorps bispécifique ou de polatuzumab vedotin, GemOx en association avec le rituximab peut être envisagé comme traitement de deuxième ligne, bien que clairement sous-optimal.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD :

En Italie, l'orientation vers les centres de traitement par cellules CAR-T n'est pas encore optimisée. Les patients éligibles doivent être rapidement orientés vers des centres de thérapie CAR-T, notamment en deuxième ligne de traitement. De plus, contrairement à d'autres pays, comme les États-Unis, l'Italie impose une limite d'âge pour l'utilisation de la thérapie par cellules CAR-T. En effet, l'Italie est le seul pays européen à imposer une limite d'âge pour la thérapie par cellules CAR-T, fixée à 75 ans. Je pense que cela est approprié car la thérapie par cellules CAR-T peut être plus difficile pour un patient de plus de 75 ans que pour un patient plus jeune, notamment en raison des exigences liées à l'hospitalisation, au processus de fabrication et à la surveillance des effets indésirables.

Elizabeth Budde, MD, PhD :

Bien qu'une limite d'âge puisse sembler appropriée dans certains cas, l'âge chronologique d'un patient est relatif et ne doit pas être utilisé comme seul facteur pour la prise de décisions thérapeutiques. Les décisions thérapeutiques relatives à l'éligibilité à la thérapie par cellules CAR-T doivent tenir compte de l'état général et de la fonction organique du patient.

Dans mon établissement, nous sommes en mesure de traiter par thérapie à base de cellules CAR-T des patients atteints d'un LDGCB âgés de plus de 80 ans, à condition qu'ils répondent aux critères d'éligibilité et qu'ils présentent un bon état général ainsi que les principaux organes vitaux soient fonctionnels. D'après mon expérience, la réponse à la thérapie par cellules CAR-T et le profil des effets secondaires sont similaires à ceux observés chez les patients plus jeunes. Je pense que dans la plupart des établissements capables d'administrer une thérapie par cellules CAR-T, ces traitements deviendront plus accessibles aux patients âgés à mesure que la technologie continuera d'évoluer, offrant de meilleurs profils de sécurité sans compromettre l'efficacité.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD :

Je suis d'accord. À ce jour, les 2 thérapies CAR-T approuvées pour les patients atteints de LDGCB R/R sont l'axicabtagène ciloleucel et le lisocabtagène maraleucel. À noter que les deux sont autologues et ciblent le CD19. Les nouvelles thérapies expérimentales à base de cellules CAR-T utilisent différents mécanismes. Par exemple, le zamtocabtagène autoleucel, le KITE-363 et le prizoncabtagène autoleucel sont des thérapies autologues à base de cellules CAR-T qui ciblent simultanément les CD19 et CD20 sur les cellules cancéreuses. De plus, le cemacabtagène ansegedleucel est une thérapie cellulaire CAR-T allogénique dirigée contre le CD19 qui est actuellement à l'étude dans le lymphome à grandes cellules B réfractaire ou en rechute. À mesure que nous continuons à faire progresser la technologie des cellules CAR-T et à développer de nouveaux agents de nouvelle génération dans cette classe de médicaments, l'avenir de nos patients atteints de LDGCB R/R reste prometteur et enthousiasmant.

Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus avec les thérapies par cellules CAR-T, pensez-vous que les anticorps bispécifiques et les ADC disponibles puissent guérir les patients atteints de LDGCB ?

Gilles Salles, MD, PhD :

L'ajout d'anticorps bispécifiques ou d'ADC aux protocoles de chimiothérapie a permis d'obtenir des réponses et des profils de sécurité impressionnants. Cependant, d'après mon expérience, les thérapies par cellules CAR-T ont formellement démontré leur potentiel curatif chez les patients atteints de LDGCB, alors que ces données sont encore insuffisantes pour les anticorps bispécifiques utilisés seuls ou en association avec d'autres agents.

Elizabeth Budde, MD, PhD :

Je pense que les anticorps bispécifiques et les ADC disponibles ont un potentiel curatif dans le LDGCB. Par exemple, les résultats du suivi à long terme de l'essai de phase III POLARIX du polatuzumab vedotin plus R-CHP par rapport au R-CHOP seul ont démontré que certains patients ont des rémissions complètes soutenues et durables après 5 ans de traitement par polatuzumab vedotin plus R-CHP, avec un taux de survie sans progression à 5 ans d'environ 65 % et un taux de survie globale à 5 ans de 82,3 %.

Les anticorps bispécifiques, l'epcoritamab et le glofitamab, sont de plus en plus intégrés à la pratique clinique courante en milieu communautaire pour les patients atteints de LDGCB R/R. À mesure que les professionnels de la santé se familiariseront avec la gestion des effets indésirables associés, un plus grand nombre de patients pourront recevoir ces traitements. Cependant, comme les thérapies par cellules CAR-T sont administrées en une seule perfusion, elles sont préférées par de nombreux patients.

Il est important de noter que le glofitamab et l'epcoritamab sont approuvés par l'EMA et la FDA pour les patients atteints de LDGCB R/R. L'odronextamab est un autre anticorps bispécifique autorisé par l'EMA pour le traitement des patients atteints de LDGCB. À noter que ces 3 anticorps bispécifiques ciblent CD20 et CD3. Le surovatamig, un nouvel anticorps bispécifique expérimental, agit selon un mécanisme différent en ce qu'il cible à la fois CD19 et CD3. L'étude initiale de phase I du surovatamig dans le LDGCB R/R a démontré des résultats très encourageants. Administré en monothérapie à la dose cible de 25 mg IV, le taux de réponse globale et le taux de réponse complète chez 13 patients atteints de LDGCB R/R étaient respectivement de 77 % et 54 %. Les taux de réponse globaux pour différentes doses cibles chez les patients atteints de LDGCB R/R étaient de 47 % à la dose de 7,2 mg, de 59 % à la dose de 15 mg et de 77 % à la dose de 25 mg. Parmi tous les patients ayant reçu du surovatamig à une dose cible de 7,2 à 25 mg, on estime que 91,2 % d'entre eux auraient une durée de réponse complète de 12 mois.

De plus, parmi 11 patients présentant une progression de la maladie après avoir reçu un anticorps bispécifique dirigé contre le CD20, le surovatamig a induit un taux de réponse complète de 45 %, et parmi 31 patients présentant une progression de la maladie après une thérapie par CAR T anti-CD19, le taux de réponse complète était de 35 %. Ces résultats démontrent une efficacité remarquable.

Bien que le surovatamig semble être une thérapie de rattrapage prometteuse après avoir reçu un anticorps bispécifique dirigé contre le CD20 ou une thérapie par cellules CAR-T dirigée contre le CD19, il n'est pas certain que son efficacité soit équivalente à celle obtenue avec la thérapie par cellules CAR-T. À l'heure actuelle, les mécanismes potentiels de résistance au surovatamig sont inconnus, et les études futures permettront de mieux comprendre les questions qui subsistent quant à son utilité dans le LDGCB R/R.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD :

Je suis d'accord. Sans comparaisons directes dans le cadre d'essais cliniques, nous ne pourrions pas répondre pleinement à ces questions. Des études futures comparant l'efficacité et l'innocuité des [thérapies à base d'anticorps bispécifiques et d'ADC](#) par rapport à la thérapie par cellules CAR-T chez les patients atteints de LDGCB R/R sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de ces agents. Toutefois, un tel essai sera difficile à concevoir et à mener à bien, notamment en raison des différences de durée de traitement avec ces agents.

Quel anticorps bispécifique recommanderiez-vous aux patients atteints de LDGCB après une rechute suite à une thérapie par cellules T CAR anti-CD19 ?

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD :

Après une progression sous traitement par cellules CAR-T ciblant le CD19, je recommanderais le glofitamab, s'il est disponible, si la maladie est CD20-positif. Dans l'essai de phase II LYSA du glofitamab chez les patients atteints de LDGCB R/R après progression de la maladie ou rechute sous thérapie par cellules CAR T, le taux de réponse global était de 76 %, avec un taux de rémission complète de 46 % et une durée médiane de réponse de 20 mois. Ces résultats sont plutôt encourageants. La question demeure toutefois de savoir s'il convient d'inclure ou non un traitement de consolidation par greffe allogénique.

Elizabeth Budde, MD, PhD :

Je suis d'accord. Je pense qu'après une thérapie par cellules CAR-T, en dehors d'un essai clinique, le meilleur choix de traitement consiste à recommander un anticorps bispécifique comme traitement de troisième ligne privilégié. Cependant, pour la plupart des patients obtenant une rémission ultérieure, je ne recommanderais pas la greffe de cellules souches allogéniques comme traitement de consolidation.

Gilles Salles, MD, PhD :

Il y a environ 2 ans, une greffe de cellules souches allogéniques aurait été une option raisonnable. Cependant, des données récentes ont clairement montré que les patients ayant obtenu une réponse complète à un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T semblent maintenir cette réponse pendant une période prolongée. Dans ce contexte, la greffe de cellules souches allogéniques ne reste donc une option à envisager que pour une minorité de patients.

Utilisez [l'outil interactif d'aide à la décision](#) disponible sur le site Web de Decera Clinical Education pour comparer votre choix de traitement pour les patients atteints de LDGCB avec ceux de 5 experts renommés sur plusieurs présentations de votre choix !