



Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Ibrahim Yakoub-Agha¹, Anne-Sophie Moreau², Imran Ahmad³, Cécile Borel⁴, Nawal Hadhoum⁵, Stavroula Masouridi-Levrat⁶, Jérôme Naudin⁷, Emmanuelle Nicolas-Virelizier⁸, Marie Ouachée-Chardin⁹, Lara Platon¹⁰, Asmaa Quessar¹¹, Gabrielle Roth-Guepin¹², Davis Beauvais¹³, André Baruchel¹⁴, Jérôme Cornillon¹⁵

Reçu le 20 novembre 2018
Accepté le 2 décembre 2018
Disponible sur internet le :
17 janvier 2019

1. CHU de Lille, université de Lille, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
2. CHU de Lille, hôpital Salengro, centre de réanimation, 1, rue E'mile-Laine, 59000 Lille, France
3. Université de Montréal, hôpital Maisonneuve-Rosemont, service d'hématologie et d'oncologie médicale, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec H1T 2M4, Canada
4. Institut universitaire du cancer de Toulouse, service d'hématologie, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
5. CHU de Lille, hôpital Roger-Salengro, neurologie D/pathologies neuro-inflammatoires, 59037 Lille cedex, France
6. Hôpitaux universitaires de Genève, département d'oncologie, service d'hématologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse
7. AP-HP, hôpital Robert-Debré, service de réanimation et surveillance continue pédiatrique, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France
8. Centre Léon-Bérard, unité de soins intensifs d'hématologie, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France
9. IHOpe, service d'immuno-hématologie pédiatrie, 1, place Joseph-Renault, 69008 Lyon, France
10. CHU Lapeyronie, service de réanimation médicale et médecine intensive, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France
11. CHU Ibn Rochd, hôpital 20-Août, service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, rue Lahcen Al Arjoun, Casablanca 20000, Maroc
12. CHRU de Nancy, service d'hématologie, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France
13. CHU de Lille, maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
14. AP-HP, hôpital universitaire Robert-Debré, hématologie-immunologie pédiatrique, 48, boulevard Serrurier, 75935 Paris cedex 19, France
15. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, 108 Bis, avenue Albert-Raimond, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France

Correspondance :

Jérôme Cornillon, Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, 108 Bis, avenue Albert-Raimond, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France.
jerome.cornillon@icloire.fr

Mots clés

CAR-T
Syndrome de relargage des cytokines
Prise en charge

■ Résumé

Le syndrome de relargage des cytokines (CRS) a été décrit avec l'utilisation de différentes thérapeutiques et surtout des immunothérapies adoptives telles que les cellules CAR-T (CAR-T). Le CRS est la complication la plus fréquente après CAR-T. L'incidence varie de 30 à 100 %. Les cas sévères concernent 10 à 30 % des patients. L'événement déclenchant est l'activation des CAR-T, après rencontre avec leur cible. Ceci entraîne la libération de cytokines effectrices, telles que $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ et IL2, activant à leur tour le système monocyte/macrophage, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires, (incluant IL6, $IFN-\gamma$, IL10, MCP1) associée à une élévation importante de la CRP et de la ferritine. Le CRS apparaît généralement entre 1 et 14 jours après l'injection et peut durer de 1 à 10 jours. De rares cas mortels ont été rapportés. Le premier symptôme est souvent une fièvre parfois très élevée nécessitant de renforcer la surveillance. Dans les formes modérées, on trouve fatigue, céphalées, rash, arthralgies et myalgies. Un syndrome d'encéphalopathie lié aux CAR-T (CRES) peut être associé. En cas d'aggravation, un choc vasoplégique associant fuite capillaire et détresse respiratoire peut se rencontrer. Une surveillance clinique rapprochée est indispensable dès l'injection pour détecter rapidement les premiers symptômes. Le traitement des formes sévères, outre une prise en charge symptomatique fait intervenir des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur à l'IL6 ou l'IL6, et parfois les stéroïdes. Une coopération étroite avec les services de réanimation est indispensable, 20 à 50 % des patients nécessitant un transfert en unité de soins intensifs.

Keywords

CAR-T
Cytokine release syndrome
Management

■ Summary

Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)

The cytokine release syndrome (CRS) is the most common complication after adoptive immunotherapies such as chimeric antigen receptor T cells (CAR-T). The incidence varies from 30 to 100% depending on the CAR-T construct, cell doses and the underlying disease. Severe cases may involve 10 to 30% of patients. The triggering event is the activation of the CAR-T, after meeting with their target. The T cell activation leads to the release of effector cytokines, such as $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ and IL2, that are responsible for the activating of monocyte/macrophage system, resulting in the production of pro-inflammatory cytokines, (including IL6, $IFN-\gamma$, IL10, MCP1) and associated with a significant elevation of CRP and ferritin. The CRS usually appears between 1 and 14 days after the infusion of the cells and can last from 1 to 10 days. Rare fatal cases have been reported in the literature. The first symptom is often a fever, sometimes very high, which must alert and reinforce the surveillance. In moderate forms, one can find fatigue, headache, rash, arthralgia and myalgia. T cell-related encephalopathy (CRES) syndrome may occur concomitantly. In case of aggravation, a vasoplegic shock associating capillary leakage and respiratory distress can occur. Close clinical monitoring is essential right from the injection to quickly detect the first symptoms. The treatment of severe forms, in addition to symptomatic management involves monoclonal antibodies targeting the IL6 or IL6 receptor, and sometimes steroids. Close cooperation with intensive care units is essential since 20 to 50% of patients require intensive care unit transfer.

Introduction

L'année 2017 a été celle de la thérapie génique et de l'immunothérapie cellulaire, avec notamment l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis puis en Europe en 2018 des deux premiers

produits (médicaments, « living drugs ») de lymphocytes T dotés d'un récepteur à l'antigène chimérique (cellules CAR-T) [1-3]. La première approbation concerne Kymriah® ou tisagenlecleucel (précédemment dénommé CTL019) pour le traitement des

leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) chez les enfants, adolescents et jeunes adultes, et le lymphome malin non hodgkinien de haut grade de l'adulte (LMNH). La deuxième est celle de Yescarta® ou axicabtagene ciloleucl (également axi-cel) pour le traitement du LMNH de haut grade de l'adulte. Cette approche innovante, qui a été initialement utilisée avec une efficacité remarquable dans le traitement des hémopathies lymphoïdes CD19⁺ [1,4], est actuellement étudiée dans d'autres hémopathies et des cancers solides [1,5-7]. Néanmoins, l'efficacité des cellules CAR-T peut être associée à des toxicités pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital des patients et qui nécessitent des précautions particulières [8-10]. Les prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par CAR-T ont été publiés dans un précédent atelier de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [11].

Questions posées

L'objectif de cet atelier est de définir le syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-thérapie cellulaire, d'en grader la sévérité et de proposer une prise en charge adaptée à la sévérité.

État actuel de la question

De manière générale, le syndrome de relargage des cytokines (CRS) est une forme de réponse inflammatoire systémique faisant suite à l'injection de cellules CAR-T ou de certains médicaments comme les anticorps monoclonaux bispécifiques [12]. En effet, le CRS a été décrit avec l'utilisation de différents anticorps monoclonaux notamment les anticorps bispécifiques [13], du sérum antilymphocytaire, comme complication des greffes haploidentiques de cellules souches hématopoïétiques (CSP) [14-16] et des immunothérapies adoptives telles que les cellules CAR-T (CAR-T) [17].

Le CRS est la complication la plus fréquente après CAR-T. Selon le type de CAR-T et les paramètres cliniques du patient, l'incidence varie de 30 à 100 % et pour les CRS de grade 3 ou 4 de 10 à 30 %. Il existe une corrélation avec l'activation et l'expansion des CARs après injection et la survenue d'un CRS.

L'événement déclenchant le CRS est l'activation des CAR-T, après rencontre avec leur cible. Ceci entraîne la libération de cytokines effectrices, telles que l'IFN γ , le TNF α et l'IL2. Ces molécules sont à leur tour capables d'activer le système monocyte/macrophage et la production d'un large spectre de cytokines pro-inflammatoires (incluant IL-1, IL6, IFN- γ , IL10, MCP1), associée à une élévation de la CRP et de la ferritine parfois considérable. Dans les modèles précliniques (souris immunodéficientes humanisées), il est démontré que les monocytes humains sont la principale source d'IL-1 et d'IL-6 au cours du CRS. Le syndrome peut être prévenu par une déplétion en monocytes ou en bloquant le récepteur de l'IL-6 avec le tocilizumab. Le

tocilizumab n'a cependant pas permis de protéger les souris contre la neurotoxicité létale tardive caractérisée par une inflammation méningée. En revanche, un anti-récepteur à l'IL-1 (anakinra) a permis de prévenir le CRS et la neurotoxicité [18-20].

Le CRS apparaît généralement entre 1 et 14 jours après l'injection des cellules et peut durer de 1 à 10 jours [21,22]. Sa sévérité est variable et est évaluée selon une échelle proposée par Neelapu et al. [18]. De rares cas mortels, mais en association à une atteinte neurologique, ont été rapportés dans la littérature [8].

Les facteurs de risque qui ont été retrouvés sont la masse tumorale [23-26], la dose de cellules injectées [25-28], le type de construction du CAR-T utilisé ainsi que le type de lymphodéplétion administrée [26,29].

La sévérité du CRS est corrélée avec des marqueurs biologiques inflammatoires [21]. Le traitement pour les cas sévères, outre une prise en charge symptomatique fait intervenir des anticorps monoclonaux anti-IL6R (tocilizumab) et anti-IL6 (siltuximab) et parfois des stéroïdes. Il est important d'être très vigilant et d'anticiper le CRS, notamment en tenant compte des facteurs de risques connus pour adapter la surveillance et d'envisager rapidement le transfert vers une unité de soins intensifs ou de réanimation.

D'autres complications des CAR-T, comme les troubles neurologiques ou le syndrome d'activation macrophagique (SAM), peuvent aussi apparaître et seront traitées dans un autre atelier.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [30]. Cet atelier a regroupé différents spécialistes, hématologues, greffeurs, réanimateurs et neurologues adultes et pédiatriques.

Les recommandations de cet atelier ont été basées sur les travaux d'un précédent atelier [10,11], une revue exhaustive de la littérature, les procédures écrites de certains centres et l'expérience des participants.

Recommandations de l'atelier

Critères diagnostiques

Les symptômes peuvent être variés. Ils peuvent apparaître dès le premier jour jusqu'à trois semaines après l'injection de CAR-T [21,31].

Le premier symptôme est souvent une fièvre parfois très élevée (> 41 °C) qui doit mettre en alerte et renforcer la surveillance. Dans les formes modérées, on peut trouver aussi fatigue, céphalées, rash, arthralgies et myalgies. Les symptômes neurologiques peuvent apparaître de façon concomitante (cf. atelier prise en charge d'un CRS). En cas d'aggravation, un choc vasoplégique avec fuite capillaire et détresse respiratoire hypoxique (et autres dysfonctions d'organe) peut se rencontrer. Ont été rapportées par ailleurs des dysfonctions cardiaques avec diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi que

TABLEAU I

Caractéristiques cliniques du syndrome de relargage cytokinique (CRS) selon les résultats publiés (adapté d'après Titov et al. *Cell Death Dis* 2018) [43]

Signes cliniques du syndrome de relargage cytokinique (CRS)			
Fièvre	Pression systolique < 90 mmHg	Hypoxie	Autres
100 % (132 ¹) [44]	1. 36 % (14)	1. 21 % (8) [45]	1. Anomalies hépatiques
100 % (39) chez les patients ayant présenté un CRS de grade 3-4 [45]	2. 41 % (41), 9 % (9) de grade 3-4 [18]	2. 22 % (22), 9 % (9) de grade 3-4 [18]	(élévation des transaminases surtout) : 64 % (25) [45]
76 % (77), 11 % (11) de grade 3-4 [46]	3. 51 % (35) [47]	3. 11 % (8)-hypoxie grade 3-4, 17 % (13) œdème pulmonaire grade 3-4 [48]	2. Insuffisance rénale aiguë ² 46 % (18) [45], 8 % (6) de grade 3-4 [48]
72 % (49) [47], 10 % (7) de grade 3-4 [48]	4. 17 % (13) de grade 3-4		3. Coagulopathie [47]

Hay et al. *Blood* 2017 [44]; Fitzgerald et al. *Crit Care Med* 2017 [45]; Neelapu et al. *N Engl J Med* 2017 [46]; FDA briefing document oncologic drugs advisory committee meeting [47]; Maude et al. *N Engl J Med* 2018 [48].

¹Les nombres entre parenthèses correspondent au nombre de patients. n = 133 [44], n = 39 [45], n = 101 [46], n = 75 (68) [47].

des coagulopathies [32]. Les formes sévères de CRS sont un facteur de risque d'infections, en particulier bactériennes [33]. Les signes et grades du CRS sont résumés dans les [tableaux I et II](#). Les hautes doses d'amines sont définies dans le [tableau III](#) (adapté de Lee et al. [34]). Si la prise en charge du patient traité par amines vasopressives est réservée aux services de réanimation, un remplissage vasculaire utilisant un soluté cristalloïde doit être débuté dans le service d'hématologie, et éventuellement renouvelé avant le transfert [35].

Le CRS peut s'accompagner d'autres désordres nécessitant une prise en charge spécifique :

- syndrome de lyse tumorale ;
- troubles neurologiques ;
- sepsis. Fréquence de 23 à 42 % selon les études dans les 28 jours ;
- SAM ;
- pour les patients ayant reçu une corticothérapie prolongée, évoquer une insuffisance surrénalienne associée [34].

Prise en charge initiale du patient

Avant la réinjection des cellules CAR-T

Hospitalisation en hématologie dès la phase de lymphodépletion.

Le service de réanimation doit être informé du jour de l'injection des CAR-T.

Vérifier la disponibilité de tocilizumab dans le service d'hématologie (et de réanimation) avant toute infusion des CAR-T.

Une voie centrale multi-lumière est fortement recommandée pour faciliter l'administration d'amines vasopressives. Les remplissages vasculaires se feront, au mieux, sur une voie veineuse périphérique de bon calibre.

Prévention du syndrome de lyse en fonction de la masse tumorale préexistante.

Après la réinjection des cellules CAR-T

Dans la mesure où les CRS les plus sévères surviennent précocement, un monitoring continu est recommandé 24-48 h après la réinjection puis en discontinu toutes les quatre heures en l'absence de signes cliniques.

Surveillance biologique : une fois par jour : hémogramme, bilan hépatique complet, ionogramme/créatinine, bilan de coagulation, ferritine et CRP.

Prise en charge du CRS

Le risque que la corticothérapie ait un impact sur l'activité des CAR-T est controversé. Toutefois les données restent limitées et ne permettent pas de trancher [36,24,37]. Il est donc préférable d'éviter leur utilisation pour les grades < 3 (afin de limiter le risque potentiel de diminution d'expansion ou de fonction des CAR-T).

En pratique :

- dès l'apparition de la fièvre, il est recommandé de réaliser un bilan infectieux et un dosage du lactate associé à la mise en route rapide d'une antibiothérapie à large spectre ;
- un traitement symptomatique doit être instauré selon la symptomatologie (antipyrétiques, oxygénothérapie...);
- les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués ;
- en cas d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg chez l'adulte ou $< 70 + [2 \times \text{âge (en année)]$ mmHg chez l'enfant âgé de plus d'un an) [38,39] définissant alors un CRS de grade ≥ 2 :
 - commencer un remplissage vasculaire par cristalloïdes (un litre chez l'adulte et 20 mL/kg chez l'enfant avec un maximum de 500 mL par remplissage) en IV sur 30 min maximum. Les remplissages vasculaires seront renouvelés après évaluation de l'efficacité et de la tolérance clinique (risque important de surcharge liquidienne chez ces patients),

TABLEAU II
Symptômes et grade de CRS

Symptômes ou signes de CRS	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Constantes				
Température $\geq 38,0$ °C	Oui	-	-	-
TA systolique < 90 mmHg ¹	Non	Réponse au remplissage ou faible-dose amines	Haute-dose amines ²	Risque vital
Besoin d'O ₂ pour SpO ₂ > 90 %	Non	FiO ₂ < 40 %	FiO ₂ ≥ 40 %	Ventilation mécanique
Toxicité d'organes				
Cardiaque	Grade 1	Grade 2	Grade 3 ou grade 4 hépatique	Grade 4 sauf hépatique
Respiratoire				
Gastro-intestinale				
Hépatique				
Rénale				
Dermatologique				
Hématologique				
<i>Grading de la toxicité d'organes : CTCAE v4.03 [18]</i>				

CRS : syndrome de relargage cytokinique.

¹Pour les enfants âgés de 1 à 10 ans, TA systolique $< 70 + (\text{âge en année} \times 2)$.

²Voir [tableau III](#) pour la définition des hautes doses d'amines (Lee et al. *Blood* 2014 [34]).

TABLEAU III
Définition des hautes doses d'amines vasopressives (comprenant une utilisation au moins pendant 3 heures) (adaptée de Lee et al. *Blood* 2014 [34])

Amine	Dose
Noradrénaline seule	$\geq 0,2$ µg/kg/min
Dopamine seule	≥ 10 µg/kg/min
Adrénaline seule	$\geq 0,1$ µg/kg/min

- la noradrénaline est l'amine vasopressive de première intention en réanimation avec un objectif de pression artérielle moyenne > 65 mmHg ;
- il faut avertir le service de réanimation dès l'apparition d'un CRS de grade > 1 .

La [figure 1](#) schématise la prise en charge spécifique du CRS. Les symptômes (fièvre et hypotension) de CRS devraient se résoudre dans les huit heures qui suivent l'administration de tocilizumab.

Syndrome d'activation macrophagique au cours d'un CRS

Un syndrome d'activation macrophagique (SAM) peut être associé à un CRS après l'administration de CAR-T, la frontière

entre les deux étant en fait assez floue. La présentation clinique est peu spécifique et comprend la fièvre, des cytopénies, une hépatosplénomégalie. Les signes biologiques cardinaux sont l'hyperferritinémie, la cytolyse hépatique et la coagulopathie.

Des critères diagnostiques ont été émis par le groupe CARTOX et comprennent quatre éléments en plus de l'hyperferritinémie qui est le point cardinal du diagnostic de SAM. Une élévation de la ferritine $\geq 10\ 000$ ng/mL associée à deux des quatre critères, en général dans les cinq jours suivant l'administration des CAR-T, est en faveur du diagnostic [18,40,41].

Le traitement initial du SAM suit les mêmes principes que celui du CRS grade ≥ 3 . Un suivi biologique est essentiel (ferritine, LDH, fibrinogène, transaminases, bilirubine, créatinine) pour guider le traitement. Si les paramètres biologiques ne s'améliorent pas après 48 h de traitement du CRS, l'ajout de l'etoposide systémique ($75\text{--}100$ mg/m²) doit être envisagé, et répéter éventuellement quatre à sept jours après. En cas d'échec, les molécules qui peuvent être considérées, sur base de l'expérience publiée, sont l'anakinra, l'etanercept et l'alemtuzumab [19]. Des traitements ciblés sont à l'étude tels que les anticorps anti-IFN-gamma (emapalumab) et anti-IL-18. Dans les SAM avec atteinte neurologique, il convient d'évoquer un chevauchement avec une encéphalopathie liée aux CAR-T (*CAR-T cells-related encephalopathy syndrome* [CRES]) [18,40].

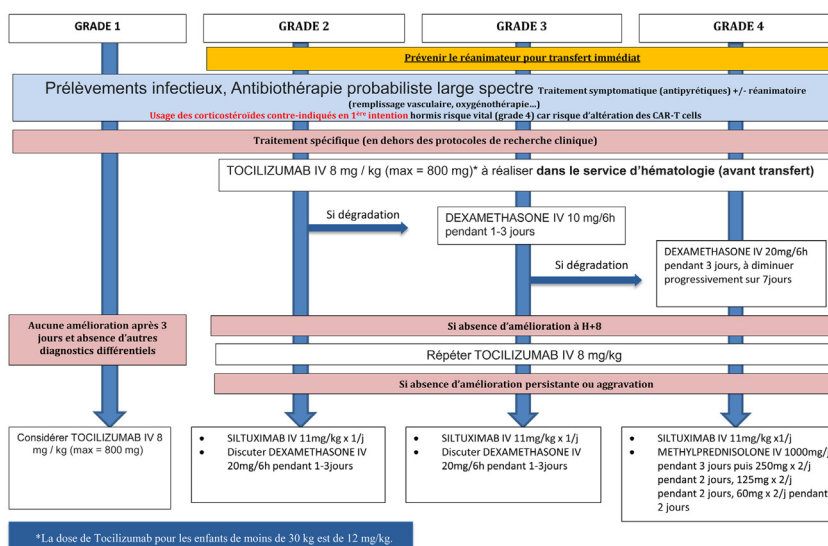


FIGURE 1
Prise en charge d'un syndrome de relargage cytokinique (CRS)
Surveillance rapprochée de la fièvre. Check-list CAR-T cell 2 fois par jour.

Conclusions

Les thérapies par CAR-T cells sont en plein développement. Si les complications spécifiques sont actuellement bien décrites, la description de leurs mécanismes physiopathologiques au niveau biologique est en cours. Ainsi, des changements rapides des propositions thérapeutiques actuelles sont à prévoir nécessitant une mise à jour régulière des recommandations. En attendant des attitudes bien codifiées, des contacts inter-centres sont souhaitables pour les indications/prise en charge des CAR-T et tout particulièrement pour la gestion des toxicités sévères.

Questions résiduelles

Quand débiter le traitement par tocilizumab ?

- dès l'apparition d'une fièvre élevée ?
- dès le premier remplissage ?

- après la mise en place d'amines vasopressives ?
- Quelle thérapeutique de sauvetage (cyclophosphamide, anti-IL1R...), à quelle dose et à quel moment ?
- Intérêt des techniques d'épuration extra-rénales (adsorption, convection à haut débit...) dans les CRS sévères réfractaires aux thérapeutiques spécifiques ? [42]

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Astellas, Biotest, Celgene, Gilead, Jazzpharmaceutical, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Therakos, MSD France, Neovii, Novartis, Octapharma, Pfizer, Sanofi.

Déclaration d'intérêts : les auteurs suivants déclarent leurs liens d'intérêt : AB : Novartis, Kite, Celgene, Servier. IYA : Novartis, Kite/Gilead, Janssen et Celgene. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med* 2017;65(3):93-102.
- [2] Grupp S. Beginning the CAR-T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):62-4.
- [3] Quesnel B. CAR-T cells: a John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):35-6.
- [4] Ghebadi A. Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):43-9.
- [5] Liu X, Zhao Y. CRISPR/Cas9 genome editing: fueling the revolution in cancer immunotherapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):39-42.
- [6] Lonez C, Hendlisz A, Shaza L, Aftimos P, Vouche M, Donckier V, et al. Celyad's novel CAR-T cell therapy for solid malignancies. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):53-6.
- [7] Prommersberger S, Jetani H, Danhof S, Monjezi R, Nerretter T, Beckmann J, et al. Novel targets and technologies for CAR-T cells in multiple myeloma and acute myeloid leukemia. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):37-8.
- [8] Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):50-2.

- [9] Chabannon C, Larghero J. Considerations pertaining to cell collection and administration of industry-manufactured autologous CAR-T cells, in relation to French healthcare organization and regulations. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):59-61.
- [10] Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cells): based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):57-8.
- [11] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cells): guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2017;104(12S):S43-58.
- [12] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood* 2013;121(26):5154-7.
- [13] Topp MS, Gockbuget N, Stein AS. Correction to *Lancet Oncol* 2015; 16: 60, 61. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multi-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):e158.
- [14] Raj RV, Hamadani M, Szabo A, Pasquini MC, Shah NN, Drobyski WR, et al. Peripheral blood grafts for T cell-replete haploidentical transplantation increase the incidence and severity of cytokine release syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(8):1664-70.
- [15] Ureshino H, Ando T, Kizuka H, Kusaba K, Sano H, Nishioka A, et al. Tocilizumab for severe cytokine release syndrome after haploidentical donor transplantation in a patient with refractory Epstein-Barr virus-positive diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2017;36(1):324-7.
- [16] Abboud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Rettig MP, et al. Severe cytokine release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1851-60.
- [17] Frey N. Cytokine release syndrome: who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(4):336-40.
- [18] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;15(1):47-62.
- [19] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine release syndrome and neurotoxicity due to CAR-T cells. *Nat Med* 2018;24(6):739-48.
- [20] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR-T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018;24(6):731-8.
- [21] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.
- [22] Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):449-59.
- [23] Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR-T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra25.
- [24] Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):4017-23.
- [25] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet (London England)* 2015;385(9967):517-28.
- [26] Turtle CJ, Hanafi L-AA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123-38.
- [27] Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):567-72.
- [28] Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Gill S, Marcucci K. Optimizing chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *ASCO Abstract* 2016.
- [29] Turtle CJ, Berger C, Sommermeyer D, Hanafi L-A, Pender B, Robinson EM, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T cell therapy for B cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: fludarabine and cyclophosphamide lymphodepletion improves in vivo expansion and persistence of CAR-T cells and clinical outcomes. *ASH Abstract* 2015.
- [30] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCAT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.
- [31] Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ. CD19-targeted CAR-T cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood* 2016;127(26):3312-20.
- [32] Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR-T cell therapy in patients with B cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2018;8(8):958-71.
- [33] Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T cell immunotherapy. *Blood* 2017;131(1):121-30.
- [34] Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
- [35] Moreau AS, Bourhis JH, Contentin N, Couturier MA, Delage J, Dumesnil C, et al. [Transfer of allogeneic stem cell transplant recipients to the intensive care unit: guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S220-8.
- [36] Hu Y, Wu Z, Luo Y, Shi J, Yu J, Pu C, et al. Potent anti-leukemia activities of chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2017;23(13):3297-306.
- [37] Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR-T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 2017;129(25):3322-31.
- [38] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
- [39] Davis AL, Carrillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2017;45(6):1061-93.
- [40] Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Aziz H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0075-2>.
- [41] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664-79.
- [42] Liu Y, Chen X, Wang D, Li H, Huang J, Zhang Z, et al. Hemofiltration successfully eliminates severe cytokine release syndrome following CD19 CAR-T cell therapy. *J Immunother* 2018;41(9):406-10.
- [43] Titov A, Petukhov A, Staliarova A, Motorin D, Bulatov E, Shuvalov O, et al. The biological

- basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis* 2018;9(9):897.
- [44] Hay KA, Turtle CJ. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs* 2017;77(3):237-45.
- [45] Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Crit Care Med* 2017;45(2):e124-31.
- [46] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR-T cell therapy in refractory large B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44.
- [47] FDA. FDA briefing document oncologic drugs advisory committee meeting. BLA 125646. Tisagenlecleucel; 2018, <https://www.fda.gov/downloads/20AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566166pdf%20Accessed%2022%20Nov2017>.
- [48] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439-48.