

Bouclez votre ceinture! Les cellules CAR-T sont arrivées



Philippe Bouchard, B.Pharm., M.Sc., BCOP

Pharmacien, hémato-oncologie et transplantation de cellules hématopoïétiques
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
CIUSSS Est-de-l'Île-de-Montréal

Conflits d'intérêts

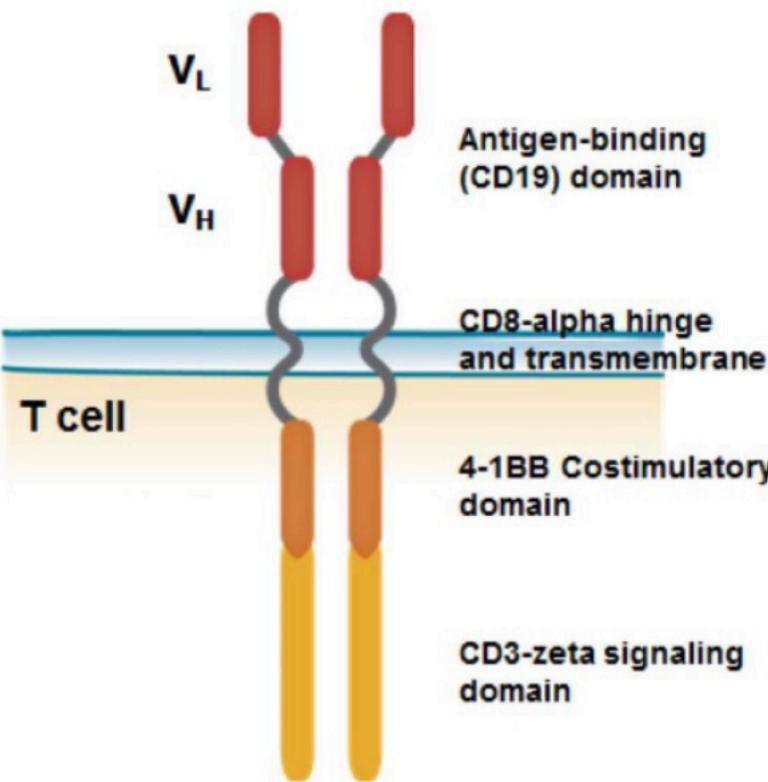
- Conférencier
 - Amgen
- Comité aviseur
 - Jazz
 - Otsuka
 - Sandoz

Objectifs

- Comprendre le mécanisme d'action des cellules immunes effectrices
- Réviser les données cliniques sur l'efficacité et la toxicité des cellules CAR-T

Introduction

- Oncologie : limite atteinte avec thérapie cytotoxique?
- 2 révolutions consécutives : thérapie ciblée et immunothérapie
 - Détruire ou inhiber spécifiquement les cellules cancéreuses
 - Stimuler le système immunitaire pour combattre le cancer
 - Pour l'instant, immunothérapie ciblée n'existe pas vraiment
 - Greffe de moelle osseuse allogénique
 - BCG intravésical (effet local mais non ciblé)
 - IL-2 haute dose, interféron en mélanome
 - Ipilimumab
 - Anti PD1/PDL1 : pas de lien clair pour expression PDL1 ou autre biomarqueur



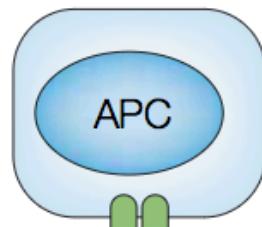
Mécanisme d'action

Cellules CAR-T

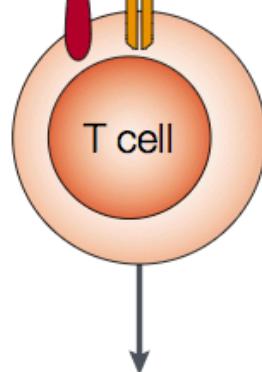
Immunologie 101

Reconnaissance du non-soi

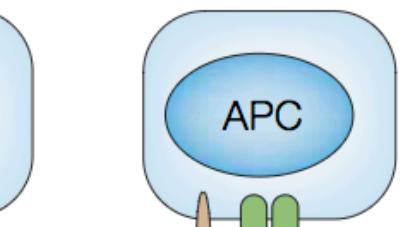
Cellule présentatrice d'antigène



Lymphocyte T helper (CD4+)



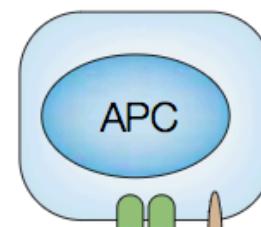
Apoptosis
Anergy



CD80/86
MHC
TCR
CD28

T cell

Proliferation
Differentiation
Effector function



CD80/86
CTLA-4

T cell

Cell-cycle arrest

Inhibition du signal de co-stimulation

Signal de co-stimulation

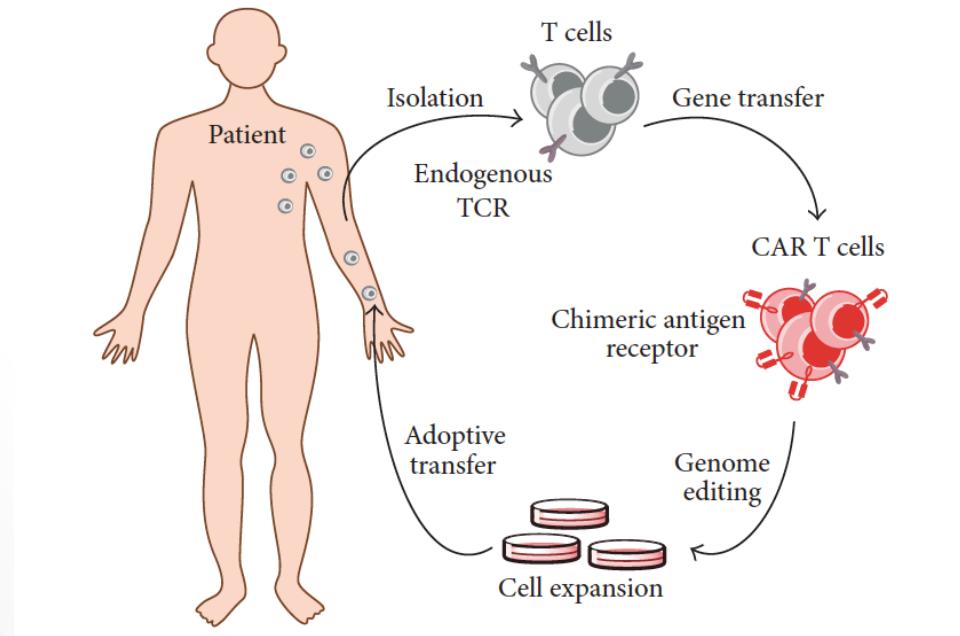
Nat Rev Immunol 2001;1:220-8

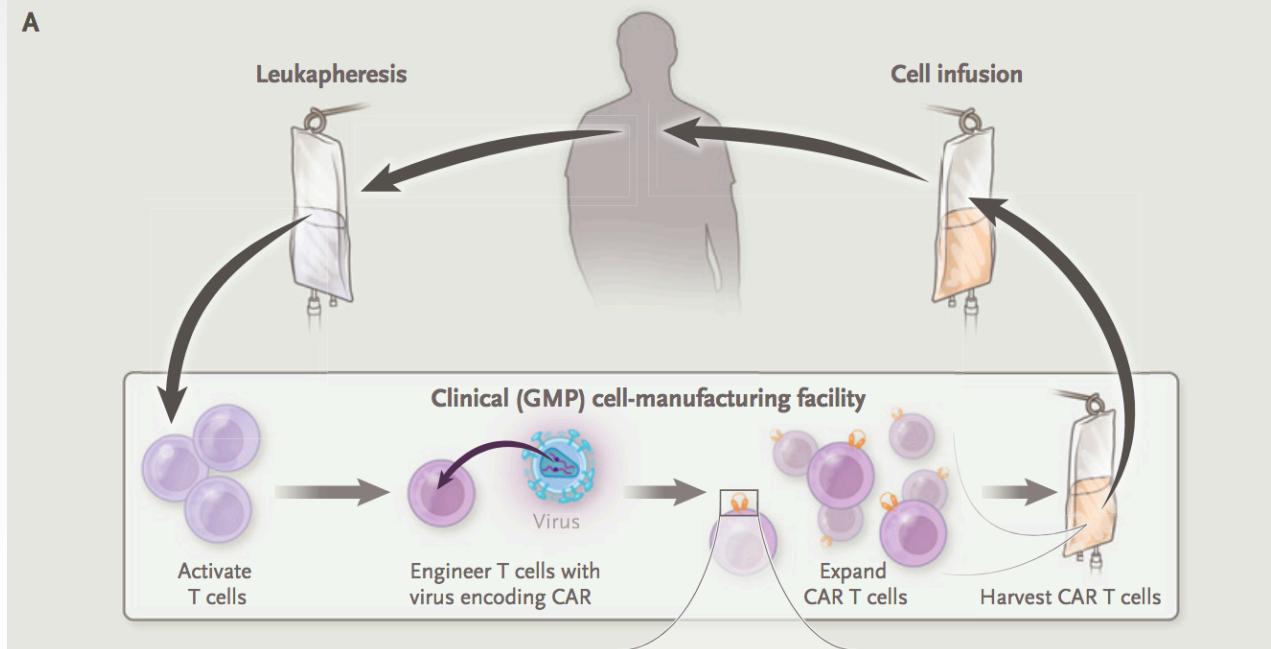
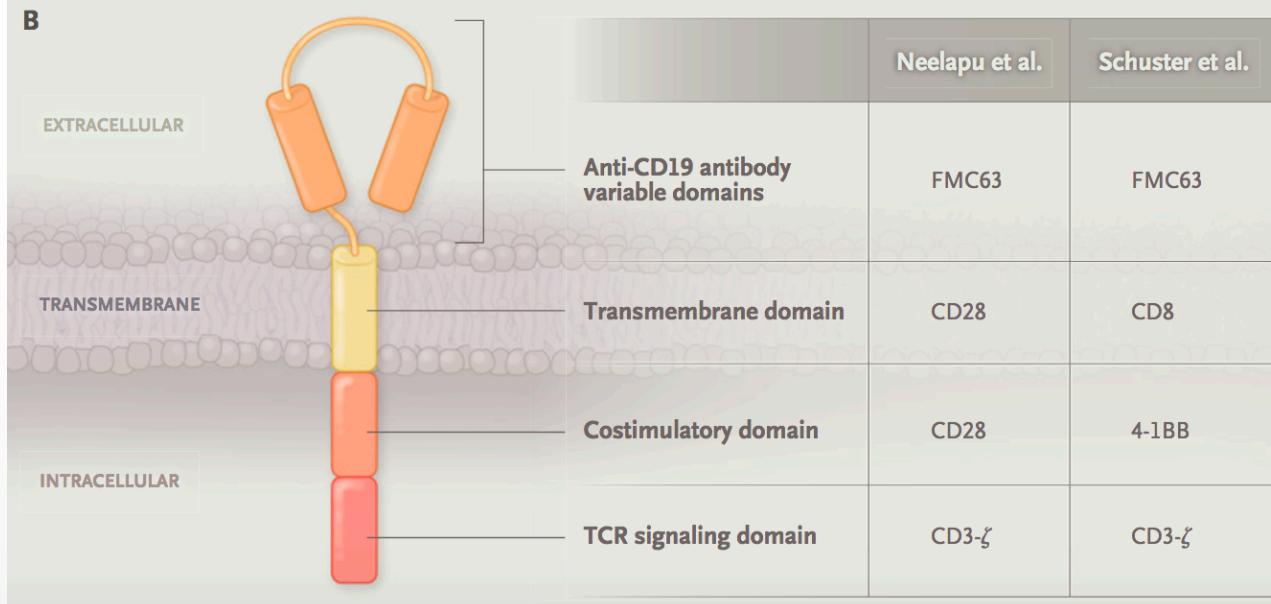
Noël 1993



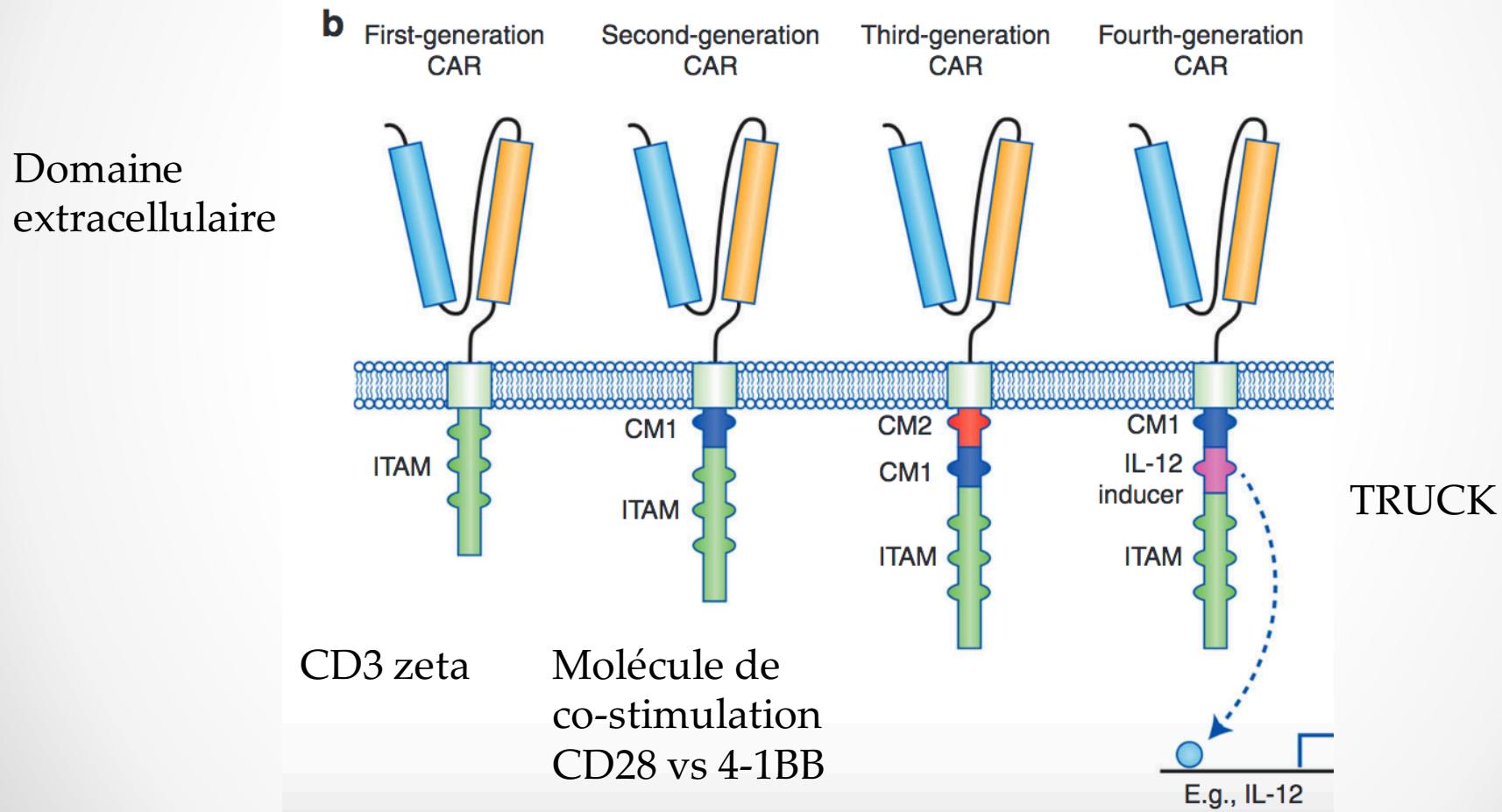
Cellules CAR-T

- Chimeric antigen receptor T cells
- Lymphocyte T avec récepteur d'antigène chimérique
- Cellules autologues du patient, manipulées génétiquement
- Gène du TCR (*T-cell receptor*)
- Anti-CD19, autres cibles en développement



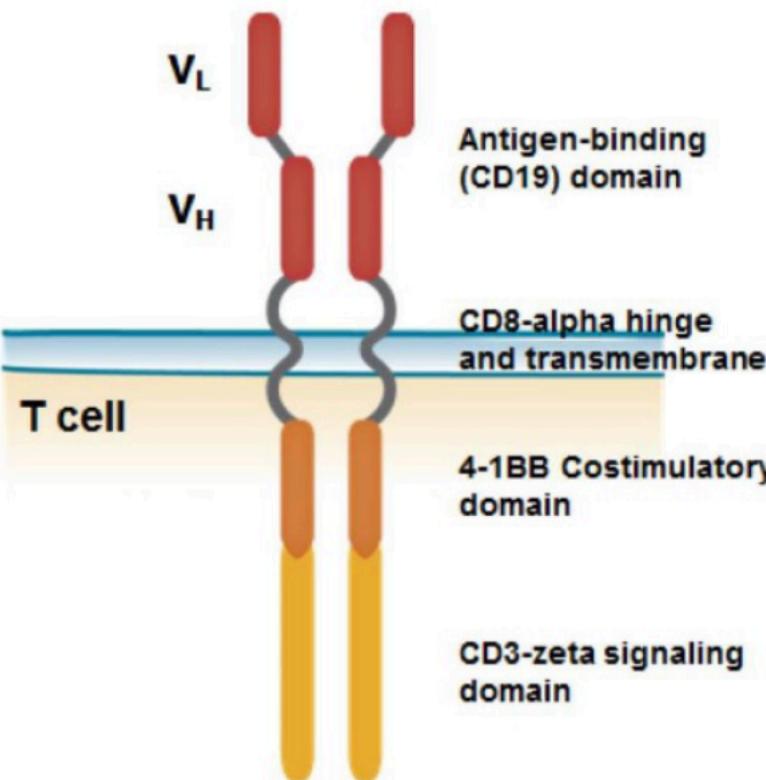
A**B**

Générations de CAR-T



Lymphodéplétion

- Chimiothérapie préparatoire
 - Permettre expansion des cellules CAR-T
 - Destruction cellules T régulatrices et autres cellules immunosuppressives
- Régime typique
 - FC : Fludarabine et cyclophosphamide
 - Jours -5, -4, -3 avant infusion des cellules CAR-T
 - Posologies variables selon monographies



Produits et indications

Cellules CAR-T

Produits CAR-T

- Médicament-cellules
 - Désignation comme médicament par FDA et Santé Canada
- Kymriah^{MD} (Novartis) : tisagenlecleucel
 - CTL019
 - Anti-CD19 – 4-1BB – CD3 zeta
 - Santé Canada - septembre 2018
 - Leucémie lymphoblastique aiguë B - patients âgés 3-25 ans
 - Réfractaire
 - 1^e récidive post alloGMO ou inéligible à alloGMO
 - 2^e ou + récidive
 - Lymphome non-hodgkinien à grandes cellules B, adultes
 - Maladie récidivante ou réfractaire à 2 ou + lignes de traitement systémique

Produits CAR-T

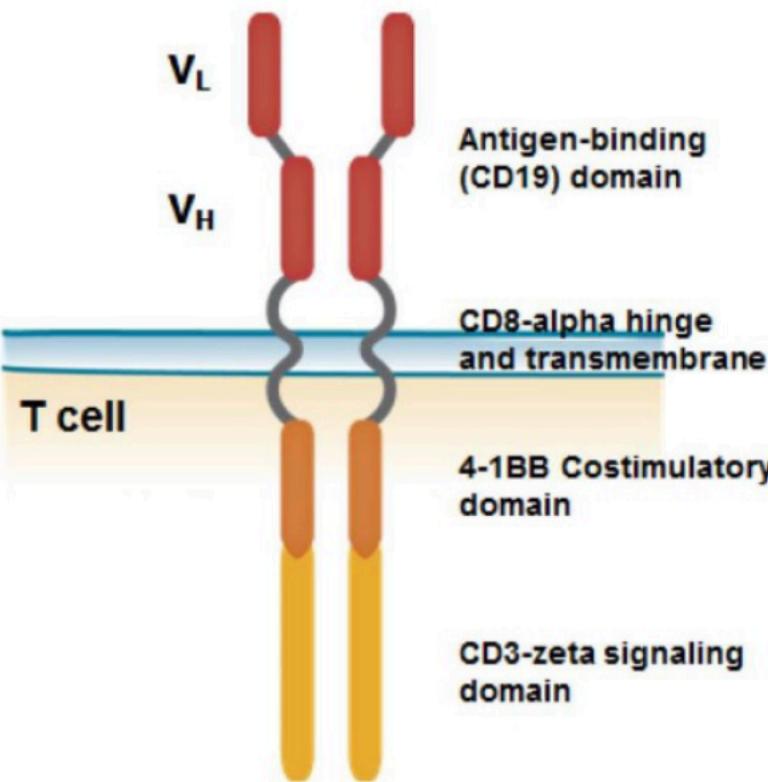
- YesCarta^{MD} (Kite -> Gilead) : axicabtagene ciloleucel
 - KTE-C19 (axi-cel)
 - Anti-CD19 – CD28 – CD3 zeta
 - Santé Canada – février 2019
 - Lymphome non-hodgkinien à grandes cellules B, adultes
 - Maladie récidivante ou réfractaire à 2 ou + lignes de traitement systémique
- Approbation imminente?
 - Juno -> Celgene : JCAR017 - Lisocabtagene maraleucel (lisoc-cel)
 - Anti-CD19 – 4-1BB – CD3 zeta
 - Ratio fixe cellules CD4 et CD8 1:1
 - Étude TRANSCEND-NHL-001

Remboursement

- Inscription à la liste d'établissements
 - Évaluation par INESSS comme technologie de santé
 - Processus différent du médicament d'oncologie
 - Budget pharmacie!
- INESSS
 - Recommandation d'inscription en LLA
 - Atténuation du fardeau économique
 - Avis favorable pour 2 produits en LNH
 - Atténuation du fardeau économique
 - Statut temporaire avec suivi des résultats en contexte réel d'utilisation

Disponibilité

- Manufacture longue et complexe
 - Rares échecs de production
 - Production centralisée – sites restreints (USA, Europe)
- Produit autologue spécifique au patient
- Étapes
 - Leucaphérèse -> collecte de lymphocytes
 - Compagnie pharmaceutique
 - Activation
 - Transfection du gène chimérique
 - Expansion
 - Congélation
 - Préparation du patient
 - Thérapie de pont (contrôle de la maladie durant manufacture)
 - Lymphodéplétion
 - Décongélation et infusion des cellules



Résultats cliniques

Cellules CAR-T

LLA-B r/r Étude ELIANA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

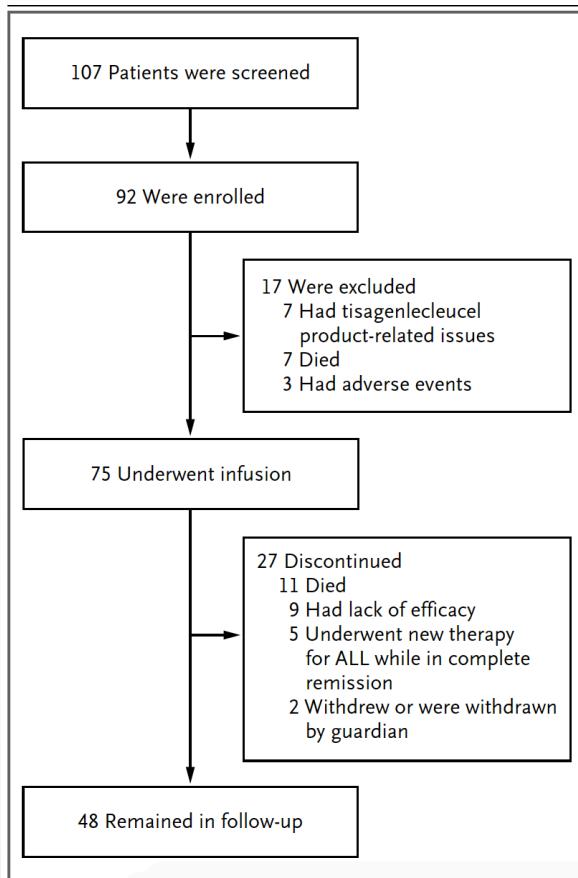
Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt,
P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose,
H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik,
C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger,
C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang,
K. Sen, D. Lebwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

LLA-B r/r

ELIANA - Infusion

- Phase 2 – 25 centres
- Âge 3-25 ans



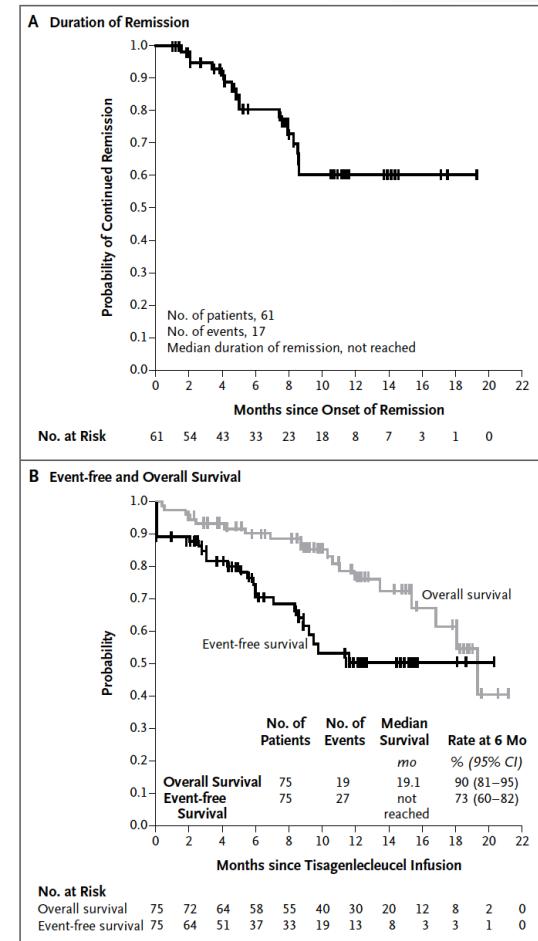
7 échecs de production
7 décès (progression, infection)
3 autres (GVH, infection)

Chimio de pont vers CAR-T : 87 %

LLA-B r/r

ELIANA - Efficacité

- Pour patients infusés
 - CR/CRI : 81.3 %
 - Toutes MRD négatives
 - Probabilité de maintenir réponse à 6 mois 80 %
 - Survie 76 % à 12 mois
 - Taux élevé de réponse
 - Réponses durables
 - Rechutes CD19 négatives



LLA-B r/r

ELIANA - Toxicité

Table 1. Overall Safety of Tisagenlecleucel.

Event	Any Time (N=75)	≤8 Wk after Infusion (N=75)	>8 Wk to 1 Yr after Infusion (N=70)
		number of patients (percent)	
Adverse event of any grade	75 (100)	74 (99)	65 (93)
Suspected to be related to tisagenlecleucel	71 (95)	69 (92)	30 (43)
Grade 3 or 4 adverse event	66 (88)	62 (83)	31 (44)
Suspected to be related to tisagenlecleucel	55 (73)	52 (69)	12 (17)

Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.*

Type of Event	Any Grade (N=75)	Grade 3 (N=75)	Grade 4 (N=75)
	number of patients (percent)		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

LLA-B r/r

ELIANA - Toxicité

- Toxicité immédiate importante
- Syndrome de relâche de cytokines : 77 %
 - Admission soins intensifs : 47 % - séjour médian 7 jours
 - 25 % vasopresseurs 13 % intubation
 - 44 % oxygène 9 % dialyse
 - Médiane survenue 3 jours – durée 8 jours
 - Nécessité de tocilizumab 37 %
- Effets neurologiques 40 % (13 % grade 3)
 - Survenue corrélée avec CRS
 - Durée prolongée des symptômes
 - 2 décès attribuables
- Aplasie B persistante après 6 mois : 83 %

LNH-B r/r

Étude JULIET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

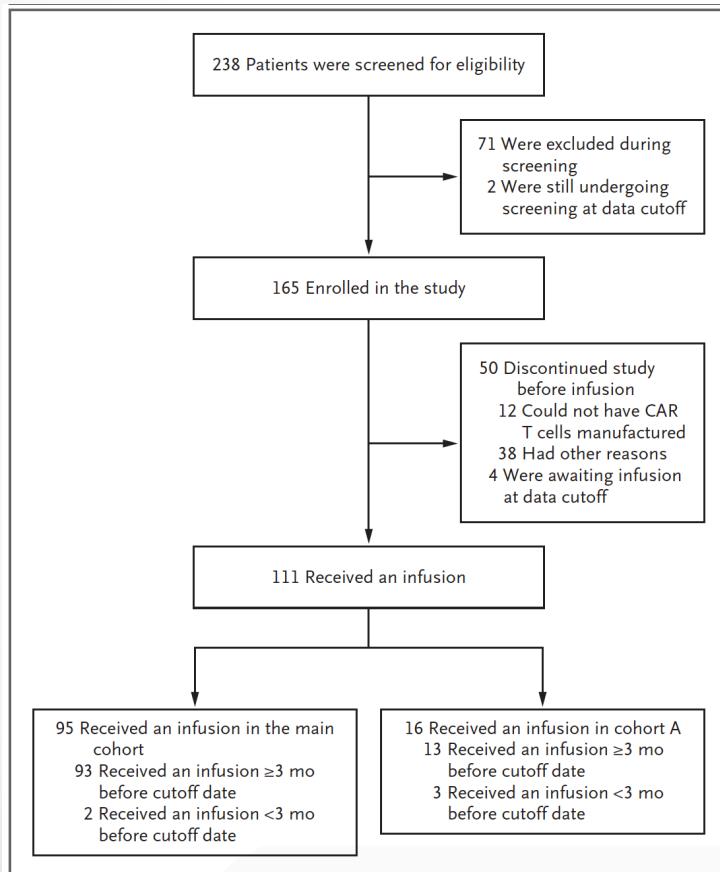
Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Stephen J. Schuster, M.D., Michael R. Bishop, M.D., Constantine S. Tam, M.D., Edmund K. Waller, M.D., Ph.D., Peter Borchmann, M.D., Joseph P. McGuirk, D.O., Ulrich Jäger, M.D., Samantha Jaglowski, M.D., Charalambos Andreadis, M.D., Jason R. Westin, M.D., Isabelle Fleury, M.D., Veronika Bachanova, M.D., Ph.D., S. Ronan Foley, M.D., P. Joy Ho, M.B., B.S., D.Phil., Stephan Mielke, M.D., John M. Magenau, M.D., Harald Holte, M.D., Ph.D., Serafino Pantano, Ph.D., Lida B. Pacaud, M.D., Rakesh Awasthi, Ph.D., Jufen Chu, Ph.D., Özlem Anak, M.D., Gilles Salles, M.D., Ph.D., and Richard T. Maziarz, M.D., for the JULIET Investigators*

LNH-B r/r

JULIET - Infusion

- Adultes avec LNH-B agressif R/R (à 2 tx)



Taux d'infusion des cellules 67 %
Délai inclusion à infusion : 54 jours
Chimio de pont vers CAR-T : 92 %

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients in the Full Analysis Set at Baseline.*

Characteristic	Patients (N=111)
Median age (range) — yr	56 (22–76)
Age ≥65 yr — no. (%)	25 (23)
ECOG performance status — no. (%)†	
0	61 (55)
1	50 (45)
No. of previous lines of antineoplastic therapy — no. (%)¶	
1	5 (5)
2	49 (44)
3	34 (31)
4–6	23 (21)
Relapse after last therapy — no. (%)	50 (45)
Refractory diffuse large B-cell lymphoma — no. (%)**	61 (55)
Previous autologous hematopoietic stem-cell transplantation — no. (%)	54 (49)

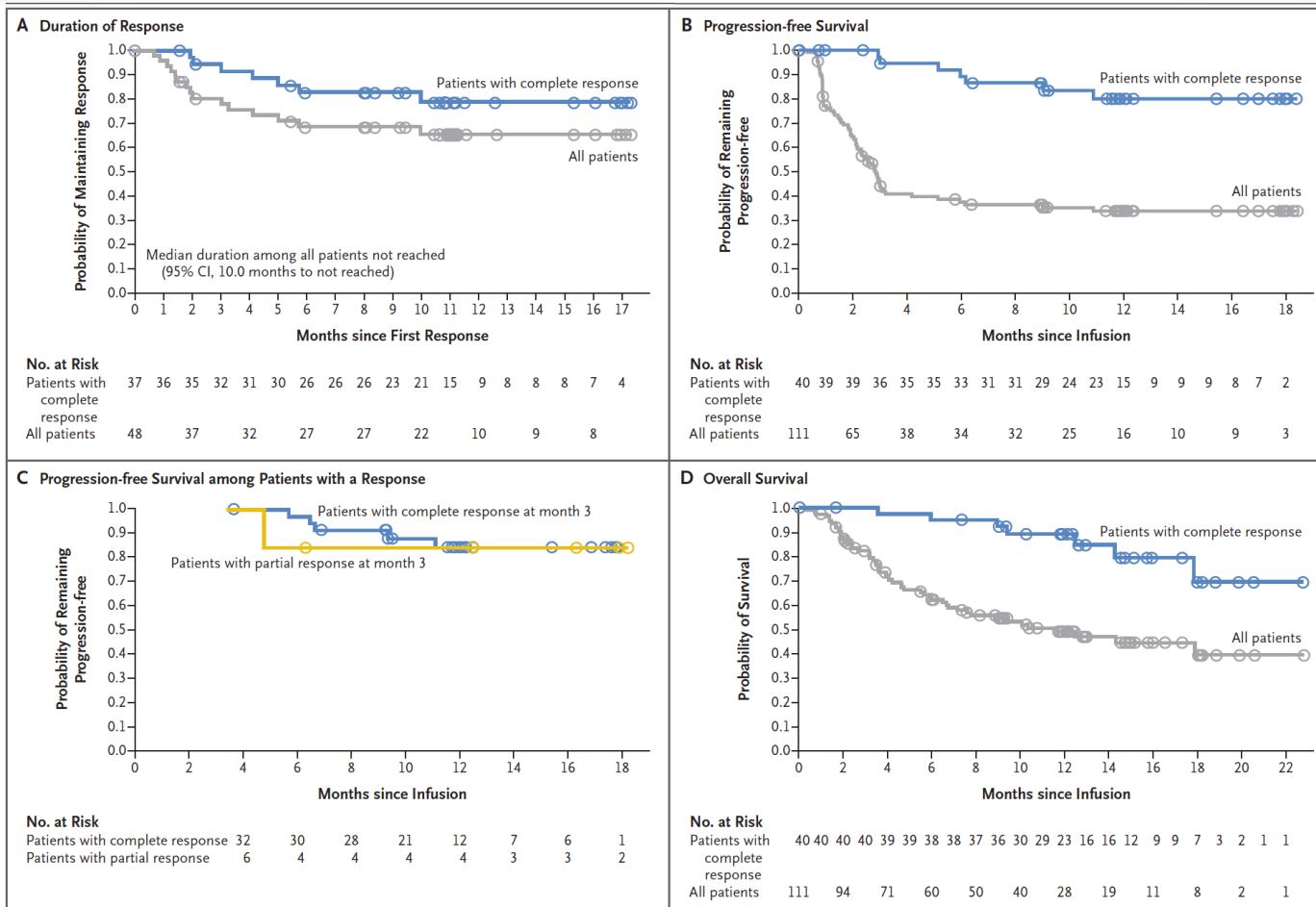
LNH-B r/r

JULIET - Efficacité

- Taux de réponse
 - RC 40 % + RP 12 %
 - Réponse parfois lente (>1 mois)
 - Intention de traiter 34 %
- Réponse très durable
 - RC : 80 % maintien réponse > 12 mois
 - RP : 65 % maintien réponse > 12 mois

LNH-B r/r

JULIET - Efficacité



LNH-B r/r

JULIET - Toxicité

Table 2. Overall Safety of Tisagenlecleucel.*

Type of Adverse Event	Patients with Any Event (N=111)	Patients with Events Starting ≤8 Wk after Infusion (N=111)	Patients with Events Starting >8 Wk after Infusion (N=96)
<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	111 (100)	111 (100)	69 (72)
Adverse event suspected to be related to study drug	99 (89)	96 (86)	30 (31)
Serious adverse event	72 (65)	55 (50)	30 (31)
Serious adverse event suspected to be related to study drug	52 (47)	46 (41)	9 (9)
Grade 3 or 4 adverse event	99 (89)	94 (85)	47 (49)
Grade 3 or 4 adverse event suspected to be related to study drug	70 (63)	64 (58)	21 (22)
Adverse events of special interest†			
Cytokine release syndrome‡			
Any grade		64 (58)	0
Grade 3		15 (14)	0
Grade 4		9 (8)	0
Neurologic event¶			
Any grade		23 (21)	5 (5)
Grade 3		8 (7)	3 (3)
Grade 4		5 (5)	0

LNH-B r/r

Étude ZUMA-1

ORIGINAL ARTICLE

Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson,
I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff,
J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq,
P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi,
K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi,
L. Navale, Y. Jiang, J. Aycock, M. Elias, D. Chang, J. Wiezorek, and W.Y. Go

LNH-B r/r

ZUMA-1 - Infusion

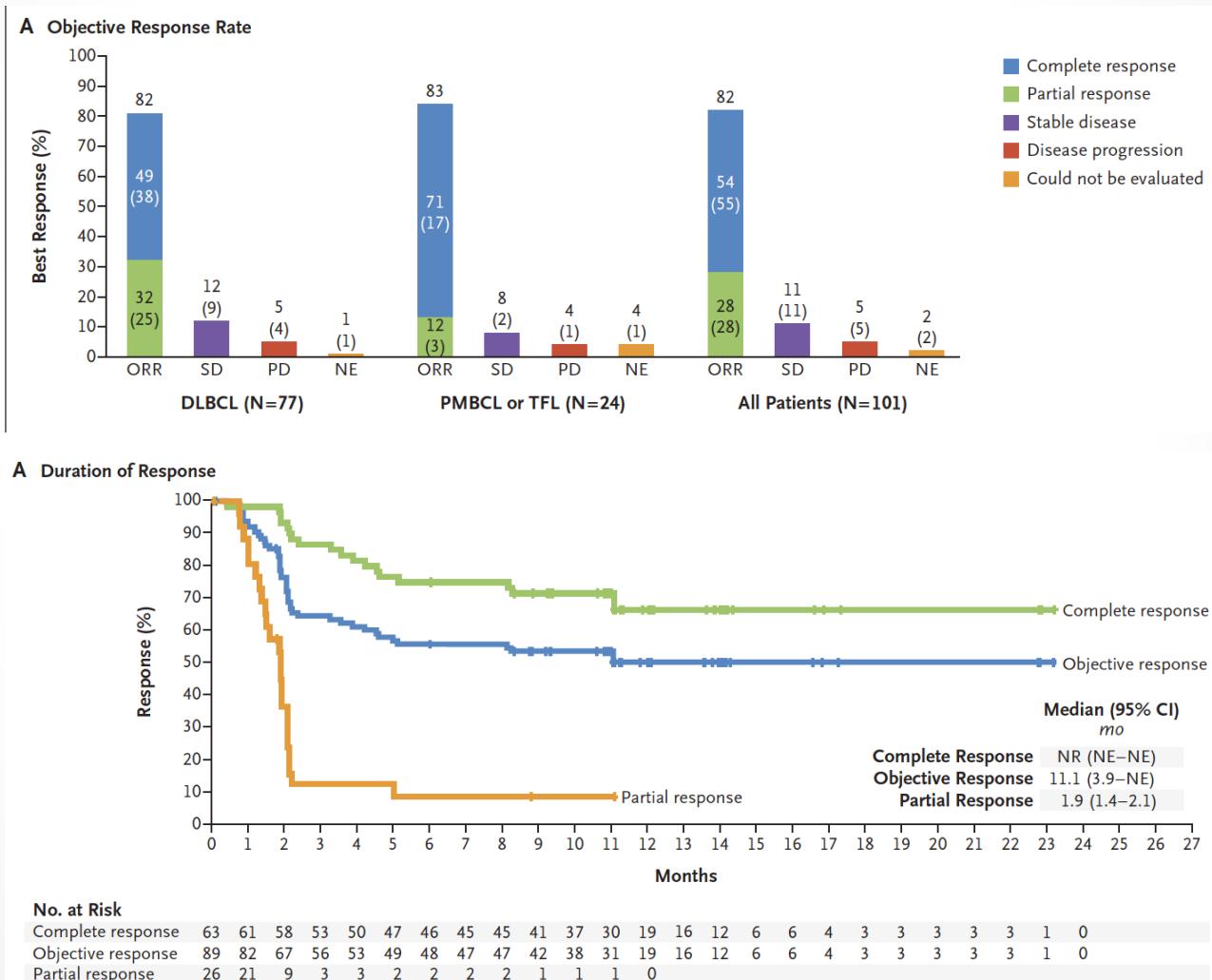
Taux d'infusion des cellules 91 %
 Délai leucaphérèse à livraison : 17 jours
 Chimio de pont vers CAR-T : interdite

Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
Refractory subgroup at study entry — no. (%)			
Primary refractory	2 (3)	0	2 (2)
Refractory to second-line or subsequent therapy	59 (77)	19 (79)	78 (77)
Relapse after autologous stem-cell transplantation	16 (21)	5 (21)	21 (21)
Prior therapies — no. (%)			
≥Three prior lines of therapy	49 (64)	21 (88)	70 (69)
History of primary refractory disease**	23 (30)	3 (12)	26 (26)
History of resistance to two consecutive lines	39 (51)	15 (62)	54 (53)

Disease type — no. (%)			
DLBCL	77 (100)	0	77 (76)
PMBCL	0	8 (33)	8 (8)
TFL	0	16 (67)	16 (16)
Age			
Median (range) — yr	58 (25–76)	57 (23–76)	58 (23–76)
≥65 yr — no. (%)	17 (22)	7 (29)	24 (24)
Male sex — no. (%)	50 (65)	18 (75)	68 (67)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%)	49 (64)	10 (42)	59 (58)

LNH-B r/r

ZUMA-1 - Efficacité



LNH-B r/r

ZUMA-1 - Toxicité

Cytokine release syndrome			
	Any Grade	Grade 1 or 2	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>			
Neurologic event			
Any	65 (64)	37 (37)	28 (28)
Encephalopathy	34 (34)	13 (13)	21 (21)
Confusional state	29 (29)	20 (20)	9 (9)
Tremor	29 (29)	28 (28)	1 (1)
Aphasia	18 (18)	11 (11)	7 (7)
Somnolence	15 (15)	8 (8)	7 (7)
Agitation	9 (9)	5 (5)	4 (4)
Memory impairment	7 (7)	6 (6)	1 (1)
Mental-status change	6 (6)	4 (4)	2 (2)

Toxicité Risque et gestion

• • •

Cellules CAR-T

Toxicité des CAR-T

Consensus 2019



ELSEVIER

Biology of Blood and
Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Guideline

ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells

Daniel W. Lee^{1,#}, Bianca D. Santomasso^{2,#}, Frederick L. Locke³, Armin Ghobadi⁴, Cameron J. Turtle⁵, Jennifer N. Brudno⁶, Marcela V. Maus⁷, Jae H. Park⁸, Elena Mead⁹, Steven Pavletic⁶, William Y. Go¹⁰, Lamis Eldjerou¹¹, Rebecca A. Gardner¹², Noelle Frey¹³, Kevin J. Curran¹⁴, Karl Peggs¹⁵, Marcelo Pasquini¹⁶, John F. DiPersio⁴, Marcel R.M. van den Brink⁸, Krishna V. Komanduri¹⁷, Stephan A. Grupp^{18,*}, Sattva S. Neelapu^{19,**}



Toxicité des CAR-T

- CRS : cytokine release syndrome
 - Syndrome de relâche de cytokines
 - Fièvre non-infectieuse, symptômes grippaux
 - Progression vers
 - Leak capillaire -> hypotension réfractaire (collapsus circulatoire),
 - Oedème pulmonaire avec insuffisance respiratoire
 - Défaillance d'organe (IRA)
 - Symptômes doivent pouvoir être attribué à thérapie activant les lymphocytes
 - Syndrome très similaire à hémophagocytose (HLH / syndrome d'activation des macrophages)
 - Survenue en général dans la première semaine post infusion
 - CD28 plus rapidement que 4-1BB

Toxicité des CAR-T

Gradation du CRS

Table 2
ASTCT CRS Consensus Grading

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
	With			
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
	And/or [†]			
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula [‡] or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula [‡] , facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

Toxicité neurologique

- CRES : CAR related encephalopathy syndrome
- ICANS : immune cell associated neurologic symptoms
 - Premiers symptômes (spécifique) : difficulté expressive (élocution, écriture)
 - Évaluation neurologique simple : écrire la même phrase à tous les jours
 - Atteinte de l'état de conscience
 - Convulsions, coma, décès
 - Présentation fulminante avec œdème cérébral
 - Céphalées -> sx non spécifique exclut de la définition de ICANS
- Survenue précoce (simultanée avec CRS ou sans CRS) ou tardive

Toxicité des CAR-T

Évaluation neurologique

Table 5

Encephalopathy Assessment Tools for Grading of ICANS

CARTOX-10 [12]	ICE
<ul style="list-style-type: none">Orientation: orientation to year, month, city, hospital, president/prime minister of country of residence: 5 pointsNaming: ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 pointsWriting: ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 pointAttention: ability to count backwards from 100 by 10: 1 point	<ul style="list-style-type: none">Orientation: orientation to year, month, city, hospital: 4 pointsNaming: ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 pointsFollowing commands: ability to follow simple commands (eg, "Show me 2 fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 pointWriting: ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 pointAttention: ability to count backwards from 100 by 10: 1 point

Toxicité des CAR-T

Gradation effets neurologiques

Table 6
ASTCT ICANS Consensus Grading for Adults

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score*	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness[†]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings[‡]	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/ cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging [§]	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad

Traitement du CRS

Principes de base

- Traitement de support
 - Exclusion des autres étiologies
 - Neutropénie fébrile / infection
 - Antipyrétiques
 - Hydratation – vasopresseurs
 - Oxygène et assistance respiratoire
 - Observation étroite
- Antidote
 - Taux élevés IL-6 : essai antagonistes
 - Tocilizumab
 - Réponses rapides et spectaculaires
 - N'interfère pas avec effet antitumoral
- Éviter corticostéroïdes
 - Effet lympholytique : destruction potentielle des CAR-T
 - Traitement de dernier recours (grade 3-4)

Traitemet du CRS

Lee et coll.

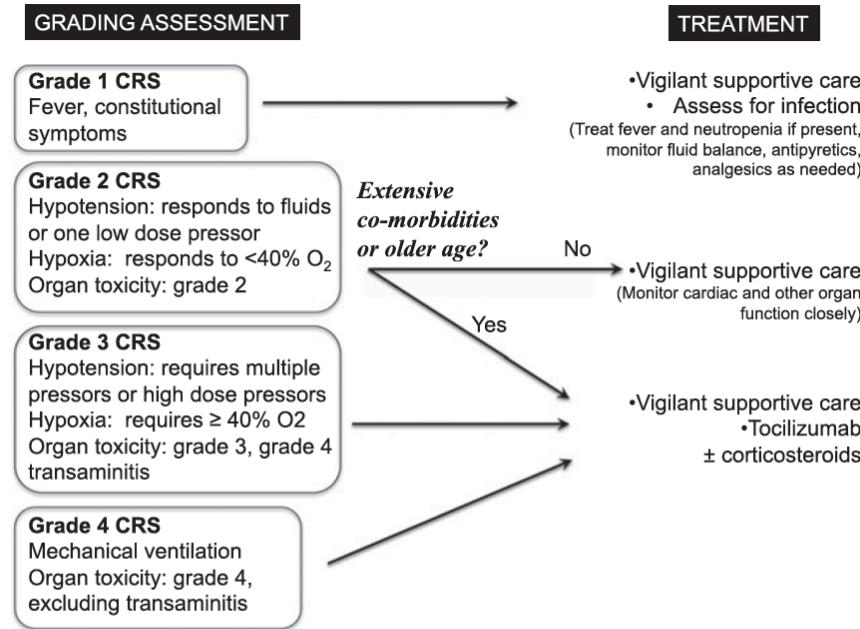


Figure 2. Treatment algorithm for management of CRS based on the revised CRS grading system. The algorithm uses the revised grading system for CRS to direct clinical management for patients with immunotherapy-associated CRS. We recommend vigilant supportive care including empiric treatment of concurrent bacterial infections and maintenance of adequate hydration and blood pressure for every grade. Immunosuppression should be used in all patients with grade 3 or 4 CRS and instituted earlier in patients with extensive comorbidities or older age. Grades 2-4 organ toxicities are dictated by CTCAE v4.0.

Tocilizumab

- Actemra^{MD} : anti-IL6
 - Approbation Santé Canada : arthrite rhumatoïde
 - Antidote rapide et puissant pour CRS relié à cellules CAR-T
 - 8 mg/kg max 800 mg
 - Déjà dilué
 - Retirer volume de médicament - diluer dose dans 100 mL NS - administrer en 1 heure
 - Coût environ 2000 \$ pour 800 mg
 - Monographies de produits Kymriah^{MD} et Yescarta^{MD}
 - 4 doses de 800 mg requises sur place pour patient traité par CAR-T
 - HMR : disponibilité dans cabinet contrôlé en tout temps

Siltuximab

- Sylvant^{MD} : anti-IL6
- Affinité plus forte que tocilizumab pour récepteur IL-6
- Indication Santé Canada : maladie de Castleman
- Échec au tocilizumab
 - Dose 11 mg/kg dans 250 mL D5% sans PVC en 1 heure avec tubulure avec filtre 0.22 microns sans PVC
 - Dilution 5.2 mL ESI fiole 100 mg - 20 mL ESI fiole de 400 mg = 20 mg/mL
- Produit très dispendieux : 6400 \$ pour 80 kg
- Utilisation potentielle très limitée
- Disponibilité limitée chez McKesson / compagnie Janssen
- Pour l'instant à HMR : non conservé en stock

Toxicité neurologique

- Traitement de support
 - Retirer médication diminuant état de conscience
 - Faibles doses médicamenteuses pour contrôler agitation
- Ne répond pas au tocilizumab
 - Tocilizumab doit être utilisé si CRS concomitant
- Anticonvulsivants
 - Levetiracetam
 - Certains centres -> utilisation prophylactique
- Corticostéroïdes pour grade ≥ 2

Conclusion

• • •

Cellules CAR-T

Mécanismes de résistance

- Non persistance des cellules CAR-T
- Perte d'expression antigène cible
 - Sélection de cellules tumorales n'exprimant pas antigène
- Surexpression PDL1
 - Combinaison avec anti-PD1
 - Étude PORTIA Kymriah + pembrolizumab
- Tumeur solide : microenvironnement immunosuppresseur, diversité phénotypique
 - Cellules TRUCK : CAR-T avec gène pour production cytokine pro-immunitaire (IL-12)

Thérapie par cellules immunes effectrices

Avantages

- Immunothérapie ciblée
 - Mécanisme d'action puissant
 - Large potentiel d'application
- Taux de succès élevé et réponses très durables

Inconvénients

- Délai de disponibilité
 - Progression de la maladie
- Potentiel de toxicité
 - Sévère/mortelle
 - Rapidement progressive
- Coût exorbitant
- Résultats moins impressionnants lorsque considérés en intention de traiter...
- Absence d'études comparatives
- Efficacité pour tumeur solide

L'avenir

Défis

- Sécurité
- Disponibilité
- Résistance
- Tumeur solide

Pistes de solution

- Gènes suicide
- Cellules off-the-shelf
- Combinaison avec anti-PD1
- Manipulation du micro-environnement

Références

- Lee et coll. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;24:188-95
- Neelapu et coll. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities Nat Rev Clin Oncol 2018;15:47-62
- Lee et coll. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38.

Questions?

• • •