



HAL
open science

**Medium-term follow-up of patients treated with
chimeric antigen receptor t cells (car t cells):
recommendations of the francophone society of bone
marrow transplantation and cellular therapy (sfgm-tc)**

Tamim Alsuliman, Laurianne Drieu La Rochelle, Arnaud Campidelli, Remy Dulery, Amandine Fayard, Anne-Claire Mamez, Jean-Baptiste Mear, Pascale Odinet Schneider, Aurelie Trevet, Celine Vicente, et al.

► **To cite this version:**

Tamim Alsuliman, Laurianne Drieu La Rochelle, Arnaud Campidelli, Remy Dulery, Amandine Fayard, et al.. Medium-term follow-up of patients treated with chimeric antigen receptor t cells (car t cells): recommendations of the francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (sfgm-tc). Bulletin du Cancer, 2021, Bulletin du Cancer, 10.1016/j.bulcan.2020.11.015 . hal-04488383

HAL Id: hal-04488383

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04488383>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Suivi au moyen-terme des patients faisant l'objet d'un traitement par *CAR-T cells* : Recommandations de la société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC).

Medium-term follow-up of patients treated with chimeric antigen receptor T cells (CAR T cells): Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Tamim ALSULIMAN^{1*}, Laurianne DRIEU LA ROCHELLE², Arnaud CAMPIDELLI³, Rémy DULÉRY⁴, Amandine FAYARD⁵, Anne-Claire MAMEZ⁶, Jean-Baptiste MEAR⁷, Pascale ODINET SCHNEIDER⁸, Aurélie TREVET⁹, Céline VICENTE¹⁰, Ibrahim YAKOUB-AGHA¹¹,

¹ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, 184, rue Faubourg Saint-Antoine, 75012, Paris, France,

² CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 TOURS

³ CHRU Nancy, 25 rue Lionnois, 54000 NANCY

⁴ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, 184, rue Faubourg Saint-Antoine, 75012, Paris, France

⁵ CHU Clermont Ferrand, 1 rue Lucie et Raymond Aubrac, 63000 CLERMONT FERRAND

⁶ Hematology department, Hopitaux universitaires de Genève, 4 rue Gabriel-Perret-Gentil, 1205, GENEVE, Suisse

⁷ CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes

⁸ CHU de Rouen, 37 bd Gambetta, 76000 ROUEN

⁹ Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 VILLEJUIF

¹⁰ Service d'hématologie du Pr Récher, Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse, site Oncopôle, 1 avenue Irène Joliot-Curie 31059 Toulouse cedex 9

¹¹ CHU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille, France

* **Auteur correspondant** : Tamim Alsuliman

Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, 184, rue Faubourg Saint-Antoine, 75012, Paris, France,

tamim.alsuliman@aphp.fr

Le lieu et la date :

Les onzièmes ateliers d'harmonisation des pratiques de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Lille, France, le 24 et 25 septembre 2020

Résumé

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR) sont une nouvelle classe de traitement anticancéreux consistant à manipuler des cellules T autologues ou allogéniques pour leur faire exprimer un CAR dirigé contre un antigène de membrane. En Europe, le tisagenlecleucel (Kymriah™) dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en rechute/réfractaire chez l'enfant et le jeune adulte et celui du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) en rechute/réfractaire ; l'autorisation de mise sur le marché de l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) porte sur le traitement du lymphome B de haut grade et du lymphome primitif à cellules B du médiastin en rechute/réfractaire. Les deux produits cellulaires sont des cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19. Les présentes recommandations, élaborées par un groupe de travail de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) portent sur la gestion des patients et de la chaîne logistique : les complications à moyen terme, notamment les cytopénies et l'aplasie des cellules B, les soins de support infirmiers et psychologiques. Dans un autre travail, nous aborderons le suivi à long terme, la pharmacovigilance post-AMM et les questions relevant du JACIE et des autorités de régulation. Ces recommandations ne sont pas normatives ; elles ont pour objectif de proposer des lignes directrices pour l'utilisation de cette nouvelle approche thérapeutique.

Mots clés : CAR-T, Moyen-terme, SFGM-TC, CRS, ICANS, cytopénies retardées

Abstract

Chimeric antigen receptor (CAR) T cells are a new class of anti-cancer therapy that involves manipulating autologous or allogeneic T cells to express a CAR directed against a membrane antigen. In Europe, tisagenlecleucel (Kymriah™) has marketing authorization for the treatment of relapsed / refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and young adults, in addition to the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); the marketing authorization for axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) is for the treatment of relapsed / refractory high-grade B-cell lymphoma and for the treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. Both cell products are genetically modified autologous T cells directed against CD19. These recommendations, drawn up by a working group of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC) relate to the management of patients and the supply chain: medium-term complications, in particular cytopenias and B-cell aplasia, nursing and psychological supportive care. In another work, we will address long-term monitoring, post-marketing authorization pharmacovigilance and issues relating to JACIE and regulatory authorities. These recommendations are not prescriptive; their aim is to provide guidelines for the use of this new therapeutic approach. The purpose of this workshop is to outline the organizational aspects of this new therapeutic approach.

Keywords: CAR-T, Medium-term, SFGM-TC, CRS, ICANS, delayed cytopenias

Questions posées

Prise en charge des complications à moyen terme après traitement par CAR-T cells commerciaux

Etat actuel de la question

Les cellules CAR-T ciblant le CD19 représentent désormais une approche thérapeutique innovante et prometteuse dans plusieurs hémopathies malignes B réfractaires/en rechute, notamment la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) (1-6). Les cellules CAR-T sont aussi en cours d'évaluation pour d'autres hémopathies ainsi que dans des tumeurs solides(7-9).

Le tisagenlecleucel (Kymriah™, connu auparavant sous le nom de CTL019, Novartis, Bâle, Suisse) est indiqué pour le traitement des enfants et des jeunes adultes jusqu'à l'âge de 25 ans, atteints de LAL-B en rechute/réfractaire ; ainsi que pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome B à grandes cellules en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, ce qui inclut les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) NOS (*not otherwise specified*, sans autre précision), les lymphomes B de haut grade et les LBDGC développés par transformation d'un lymphome folliculaire.

L'axicabtagene ciloleucel (Yescarta™), connu auparavant sous le nom de KTE-C19, Gilead, États-Unis) est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome B à grandes cellules en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, notamment le LBDGC NOS, le lymphome B primitif à grandes cellules du médiastin (LBPM), le lymphome à cellules B de haut grade et le LBDGC développé par transformation d'un lymphome folliculaire.

Les cellules CAR-T peuvent être responsables des toxicités pouvant engager le pronostic vital du patient. Une organisation hospitalière adéquate est nécessaire pour les centres qui utilisent cette approche thérapeutique. (10, 11).

Le travail de cet atelier se focalise sur les complications à moyen terme, c'est à dire entre J28 et J100 après la réinjection des cellules CAR-T.

Méthodologie

Cet atelier a été conduit selon les règles établies par la SFGM-TC (12). Nous nous sommes basés sur des recommandations de la SFGM-TC ainsi que des recommandations internationales. Une enquête internationale a été menée auprès de 50 centres CAR-T actifs pour recueillir des informations sur leur approche actuelle dans les domaines couverts par les présentes recommandations (13). Celles-ci se sont appuyées sur leurs réponses (41 des 50 centres) ainsi que sur une revue de la littérature et sur l'examen des protocoles d'étude en vue de l'autorisation et les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des cellules CAR-T commercialisées.

Ces recommandations sont destinées à refléter les meilleures pratiques à ce jour dans un domaine nouveau et rapidement mouvant, et à aider les cliniciens et autres professionnels de santé à produire des soins de qualité élevée et homogène. Elles s'appliquent principalement aux produits CAR-T actuellement commercialisés pour le traitement des hémopathies malignes. Ainsi, lorsque les patients reçoivent un traitement par CAR-T dans le cadre d'essais cliniques, les praticiens se doivent de respecter les protocoles d'études appropriés. La prise en charge des rechutes après traitement par cellules CAR-T n'est pas abordée dans les présentes recommandations.

Complications à moyen terme et leur gestion : du jour 28 au jour 100

Les toxicités potentielles au cours de cette période incluent le syndrome de lyse tumorale retardé, le syndrome d'activation macrophagique (SAM), le syndrome de relargage cytokinique (CRS) et la neurotoxicité retardés, l'aplasie des cellules B, l'hypogammaglobulinémie, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et les infections. Nous recommandons un rythme minimal de suivi de l'ordre de deux consultations mensuelles jusqu'au J100, soit une consultation toutes les deux semaines et plus si besoin. En fonction de l'organisation de chaque centre, les consultations peuvent être assurées par un médecin ou un(e) infirmier(e) référent(e), sous condition d'une visite au minimum avec un médecin par mois.

Le Tableau 1 résume les tests biologiques à réaliser durant cette période et leur fréquence recommandée.

SAM et CRS retardés

Selon l'expérience acquise, le CRS se développe typiquement entre un et quatorze jours après la réinjection de cellules CAR-T mais plus tardivement en général dans la leucémie lymphoïde chronique, entre 14 et 21 jours après la réinjection (14).

Quelle que soit la chronologie, le diagnostic et le traitement du SAM et du CRS restent les mêmes (15, 16).

Neurotoxicité retardée

Il est conseillé de pratiquer un examen neurologique sommaire à chaque consultation et faire appelle à une consultation neurologique en cas d'apparition, rechute ou persistance de troubles neurologiques (17). Les patients sont invités à ne pas conduire pendant les huit semaines suivant la perfusion et la résolution des symptômes neurologiques. Cette précaution est justifiée par le risque de toxicité neurologique retardée (15).

Neutropénie retardée

Une neutropénie tardive peut survenir dans un second temps (neutropénie biphasique) et qui serait liée à des réactions immunologiques propres au traitement par CAR-T cells (18). Il n'existe pas de traitement spécifique à l'heure actuelle mais l'utilisation des facteurs de croissance type G-CSF est recommandée(18). A noter que près de 30% des patients présentent une neutropénie dite sévère (<0,5 G/L) justifiant un suivi régulier des patients (18).

Une thrombopénie et/ou une anémie peuvent survenir respectivement dans 80% et 51% des cas. Ces cytopénies peuvent apparaître de manière concomitante ou séparées(18), l'apparition de telles cytopénies retardées peuvent rendre nécessaire l'utilisation des facteurs de croissance selon la sévérité, l'impact et l'indication clinique. Si une transfusion des globules rouges ou des plaquettes est nécessaire, une irradiation des produits sanguins est à considérer notamment en cas de lymphopénie.

Aplasia des cellules B et hypogammaglobulinémie

L'aplasie B est une toxicité "sur cible" mais hors tumeur presque universellement observée et a pour conséquence une hypogammaglobulinémie. Elle survient chez tous les répondeurs et peut persister plusieurs années. La disparition des cellules CD19-positives va de pair avec la persistance fonctionnelle de cellules modifiées CTL019 dont le nombre se situe en dessous du seuil de détection par cytométrie de flux, mais qui restent détectables par le moyen de la PCR quantitative (14). L'aplasie des cellules B peut dès lors servir de marqueur pour suivre l'activité des cellules CAR-T anti-CD-19 au cours du temps (14, 19).

La lymphopénie B persistante est associée à des infections sinusiennes et pulmonaires, tout particulièrement à bactéries encapsulées ; une vaccination peut être envisagée, bien que l'on ne dispose pas de données sur son efficacité ; le taux des immunoglobulines doit être surveillé (20, 21). Dans les centres pédiatriques, l'administration empirique de gammaglobulines substitutives s'est de ce fait imposée comme une pratique de référence dans les suites du traitement par cellules CAR-T. Les enfants qui ont une aplasia des lymphocytes B doivent recevoir un traitement substitutif par immunoglobulines de façon à maintenir un taux d'IgG supérieur ou égal au seuil défini par les recommandations institutionnelles (en règle $\geq 4-5$ g/L) (14). Dans certains cas, cette substitution doit être poursuivie à très long terme.

Il n'existe pas de consensus relatif à la supplémentation systématique des adultes, chez lesquels a été démontrée la présence de plasmocytes CD19-négatifs à longue vie qui confèrent aux patients traités avec succès par cellules CAR-T ciblant le CD19 une immunité humorale persistante. Néanmoins, la substitution par gammaglobulines intraveineuses est recommandée chez les patients qui ont une hypogammaglobulinémie associée à des infections bactériennes récidivantes à germes encapsulés (14, 15, 19). L'utilisation de la voie sous-cutanée se révèle utile pour les patients suivis en ambulatoire (22). A noter que d'autres CAR-T cells ciblant la lymphopoïèse B (ex anti-BCMA, anti-SLAMF7, ...) peuvent donner également des hypogammaglobulinémies.

GVHD

Dans de rares cas, des cellules CAR-T recueillies chez le donneur et réinjectées chez le receveur préalablement allogreffé peuvent déclencher une GVHD. Les données disponibles suggèrent que le risque d'induire une GVHD en utilisant les cellules CAR-T dérivées du donneur est très faible (23). Cependant il faut rester vigilant car cette complication est potentiellement grave et engage le pronostic vital. Si une GVHD est suspectée, elle doit être diagnostiquée et gérée en s'appuyant sur les protocoles de référence, en mettant en balance les bénéfices attendus de l'introduction d'une immunosuppression systémique et les risques encourus pour la fonction des cellules CAR-T (24-26).

Infections

Au-delà de 30 jours, ce sont les infections virales qui viennent au premier plan, en particulier les infections respiratoires virales. Des infections plus tardives sont le possible reflet du déficit prolongé en immunoglobulines (jusqu'à 46 % au jour 90) ainsi que de la lymphopénie (27). Parmi les infections qui peuvent survenir, il faut citer :

- les infections virales respiratoires,
- les infections à CMV, herpès virus humain de type 6 (HHV-6, *human herpesvirus-6*) ou EBV,
- les encéphalites virales.

Prophylaxie antibiotique

Tous les traitements antérieurs (immuno-chimiothérapie et/ou auto- ou allo-CSH, traitement d'attente administré après la leucaphérèse et conditionnement LD) concourent par leur combinaison à augmenter le risque d'infections opportunistes chez les patients qui reçoivent un traitement CAR-T. Une neutropénie prolongée (de plus de 30 jours après la perfusion) est observée chez à peu près un tiers des patients, de plus de 90 jours jusqu'à 20 % des patients. La lymphodéplétion B et l'hypogammaglobulinémie sont des facteurs de risque supplémentaires d'infection (29-32).

Après le CRS et l'ICANS, les infections sont l'un des effets secondaires les plus fréquents de la thérapie cellulaire CAR-T. La plupart d'entre elles sont observées dans les 30 premiers jours et sont avant tout bactériennes, à un moindre degré des infections respiratoires virales. Les infections fongiques invasives sont rares et principalement observées chez les patients atteints de LAL avec des antécédents d'allo-CSH (33).

Les receveurs de cellules CAR-T, comme les receveurs d'allogreffe, sont exposés, aux différentes étapes de leur parcours thérapeutique, à un risque accru de diverses infections ; une prophylaxie antimicrobienne est nécessaire. En général, les centres qui réalisent des allo-CSH sont rompus à la prise en charge de ce type de patients et il n'existe, à ce jour, aucune donnée suggérant qu'il existe des problèmes infectieux spécifiques de la thérapie cellulaire CAR-T. Le Tableau 2 résume les recommandations de prophylaxie contre les infections les plus courantes.

Rien n'indique que le CMV, l'EBV ou les adénovirus posent des problèmes cliniques particuliers dans les suites de la thérapie cellulaire CAR-T. De la même façon, on ne sait que peu de chose sur le risque de réactivation de l'hépatite B ou C puisque ces patients ont été délibérément exclus des essais. Il ne peut être émis aucune recommandation relative à la thérapie cellulaire CAR-T en cas d'infection par le VIH, puisque les sujets séropositifs ont été également exclus. Les firmes pharmaceutiques peuvent toutefois accepter de construire un produit pour un patient séropositif pour le VHB, le VHC ou le

VIH dont la charge virale serait indétectable après traitement. En cas d'antécédent d'hépatite B, une prophylaxie par le ténofovir est recommandée (34).

Soins infirmiers et soutien psychologique

L'implication des infirmières dans la prise en charge, l'éducation thérapeutique et le suivi des patients jusqu'à J100 est très importante. Il est hautement recommandé d'avoir une équipe d'infirmier(e)s formée et dédiée à cette activité. L'expertise dans la prise en charge des patients relevant des CAR-T cells et des thérapies cellulaires plus largement nous paraît une condition indispensable pour assurer un suivi infirmier de ces patients. A noter que le développement des métiers d'infirmier(e)s en pratique avancée pourrait tout à fait s'inscrire dans ces perspectives.

Les cellules CAR-T sont en règle générale administrées dans un nombre limité de centres spécialisés régionaux auxquels les patients sont adressés par des hôpitaux généraux. C'est pourquoi les patients qui reçoivent ce traitement sont susceptibles d'éprouver de hauts niveaux d'anxiété, du fait de leur pronostic et de leur nouvel environnement. Bon nombre d'entre eux vont se trouver socialement isolés et significativement éloignés de leurs réseaux de soutien habituels. Le rôle de l'équipe soignante spécialisée est d'une importance vitale aussi bien pour le succès de la procédure que pour apporter au chevet du patient le soutien indispensable. Le cas échéant, le patient se verra offrir un recours aux services locaux de conseil et de soutien psychologique.

Les patients traités à titre ambulatoire et leurs aidants doivent impérativement bénéficier d'une éducation thérapeutique détaillée sur les symptômes du CRS et de la neurotoxicité et doivent s'adresser sans délai à l'établissement référent dès l'apparition de symptômes. Que le patient soit hébergé à son domicile ou à proximité du centre, il est indispensable de mettre en place une organisation efficace des soins ambulatoires pour rendre possible une réadmission rapide.

Tous les patients doivent être informés des risques potentiels et des précautions à prendre, telles que décrites dans la brochure d'information au patient du produit correspondant. Une information écrite supplémentaire peut également être délivrée, en fonction des pratiques locales, sous la forme d'un livret ou d'une brochure d'information au patient (cf l'atelier 2020 dédié). Elle doit impérativement comporter une information et une éducation sur les symptômes du CRS et sur les réactions neurologiques indésirables potentielles, sur la nécessité de rapporter tout symptôme sans délai à leur médecin référent.

Les patients doivent être invités à garder sur eux en permanence leur Carte personnelle d'information et à la montrer à tout professionnel de santé susceptible de les prendre en charge, tout particulièrement s'ils sont admis dans un autre hôpital. Il est également souhaitable qu'un adulte responsable, parent ou autre aidant, se rende disponible durant les trois premiers mois qui

suivent la réinjection des CAR-T cells. Il est essentiel de pouvoir s'appuyer sur une personne de confiance fiable, solide et bien informée.

Questions résiduelles

Formalisation de l'interaction infirmier(e)-médecin dans la prise en charge des patients suivis pour CAR-T cells

Compétences nécessaires des infirmier(e)s/coordonateurs(trices) prenant en charge ces patients

Remerciements

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette onzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ACCORD, AMGEN, ASTELLAS, BIOTEST, BLUEBIRDBIO, INCYTE, JAZZ PHARMACEUTICALS, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, SANOFI GENZYME.

Conflits d'intérêts

IYA : honoraires de Novartis, Kite/Gilead et Celgene. Il est l'investigateur principal de plusieurs essais cliniques impliquant des thérapies à base de cellules CAR-T.

TA : honoraires de Biotest France SAS.

Références

1. Danylesko I, Chowars G, Shouval R, Besser MJ, Jacoby E, Shimoni A, et al. Treatment with anti CD19 chimeric antigen receptor T cells after antibody-based immunotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Res Transl Med*. 2019 Jan;68(1):17-22.
2. 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 Oct 05;65:93–102.
3. Ghobadi A. Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Curr Res Transl Med*. 2018 May;66(2):43-9.
4. Grupp S. Beginning the CAR T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med*. 2018 May;66(2):62-4.
5. Quesnel B. CAR T-cells: A John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med*. 2018 May;66(2):35-6.
6. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*. 2013 Apr;3(4):388-98.
7. Atanackovic D, Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T. Chimeric Antigen Receptor (CAR) therapy for multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2016;172(5):685-98.

8. Beauvais D, Danhof S, Hayden PJ, Einsele H, Yakoub-Agha I. Clinical data, limitations and perspectives on chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol*. 2020 Sep;32(5):418-26.
9. Feldmann A, Arndt C, Bergmann R, Loff S, Cartellieri M, Bachmann D, et al. Retargeting of T lymphocytes to PSCA- or PSMA positive prostate cancer cells using the novel modular chimeric antigen receptor platform technology "UniCAR". *Oncotarget*. 2014;5(0).
10. Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med*. 2018 May;66(2):50-2.
11. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Mar;25(3):e76-e85.
12. Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer*. 2016 Nov;103(11S):S193-S7.
13. Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med*. 2019 Jun 7.
14. 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 Oct 16;371(16):1507-17.
15. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
16. Yakoub-Agha I, Moreau AS, Ahmad I, Borel C, Hadhoum N, Masouridi-Levrat S, et al. [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)]. *Bull Cancer*. 2019 Jan;106(1S):S102-S9.
17. Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, et al. Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;26(1):34-43.
18. Fried S, Avigdor A, Bielora B, Meir A, Besser MJ, Schachter J, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;54(10):1643-50.
19. 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 Feb 1;378(5):439-48.
20. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;26(1):26-33.
21. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev*. 2019 Nov;38:100596.
22. Arnold DE, Maude SL, Callahan CA, DiNofia AM, Grupp SA, Heimall JR. Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Mar;67(3):e28092.
23. Anwer F, Shaukat AA, Zahid U, Husnain M, McBride A, Persky D, et al. Donor origin CAR T cells: graft versus malignancy effect without GVHD, a systematic review. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(2):123-30.

24. Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med*. 2019 Aug;67(3):79-88. doi: 10.1016/j.retram.2019.05.002. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31182380.
25. Danylesko I, Chowers G, Shouval R, Besser MJ, Jacoby E, Shimoni A et al. Treatment with anti CD19 chimeric antigen receptor T cells after antibody-based immunotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Res Transl Med*. 2020 Jan;68(1):17-22. doi: 10.1016/j.retram.2019.12.001. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31882377.
26. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med*. 2020 Nov;68(4):159-170. doi: 10.1016/j.retram.2020.05.005. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32811793
27. 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*. 2018 Jan 4;131(1):121-30.
28. Hu Y, Tan Su Yin E, Yang Y, Wu H, Wei G, Su J et al. CAR T-cell treatment during the COVID-19 pandemic: Management strategies and challenges. *Curr Res Transl Med*. 2020 Aug;68(3):111-118. doi: 10.1016/j.retram.2020.06.003. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32620465; PMCID: PMC7321051.
29. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
30. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
31. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4017-4023.
32. 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):2531-2544.
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):121-130.
34. Strati P, Nastoupil LJ, Fayad LE, Samaniego F, Adkins S, Neelapu SS. Safety of CAR Tcell therapy in patients with B-cell lymphoma and chronic hepatitis B or C virus infection. *Blood*. 2019;133(26):2800-2802.

Tableau 1. Surveillance des patients au cours du suivi à moyen terme

Test	Cible	Fréquence	Commentaire
Hémogramme complet, ionogramme, enzymes hépatiques, créatinine, LDH, fibrinogène, CRP	Suivi de routine	À chaque consultation et selon indication clinique	
CMV, EBV, adénovirus	Réactivation virale	Selon l'indication clinique	
Dosage pondéral des immunoglobulines ou électrophorèse des protéines sériques	Reconstitution immunitaire	Mensuelle	Envisager les immunoglobulines IV
Immunophénotypage sur sang périphérique	Reconstitution immunitaire	Se référer aux recommandations de l'atelier dédié 2020	Pour guider la prophylaxie anti-infectieuse
Monitoring des cellules CAR-T	Persistance des cellules CAR-T	Se référer aux recommandations de l'atelier dédié 2020	

Abréviations : CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; IV : par voie intraveineuse

Tableau 2. Prophylaxie anti-infectieuse après traitement par cellules CAR-T

	Essais	Recommandation de l'EBMT	Commentaire
Neutropénie	G-CSF à utiliser conformément aux directives publiées	Il est possible d'envisager le G-CSF à partir de 14 jours post-perfusion pour raccourcir la durée de la neutropénie	À éviter si le patient a un CRS ou une neurotoxicité. Des arguments théoriques peuvent faire craindre une activation macrophagique
Prophylaxie antibactérienne	Non recommandée	Non recommandée*	Peut être envisagée en cas de neutropénie prolongée et doit s'appuyer sur les recommandations locales, p. ex. la lévofloxacine ou la ciprofloxacine
Antiviraux	Prophylaxie systématique des infections à virus du groupe herpès, conformément aux recommandations du NCCN ou aux pratiques en vigueur dans l'institution	Valaciclovir 500 mg deux fois par jour ou aciclovir 800 mg deux fois par jour	Commencer dès le conditionnement LD et continuer pendant un an après la perfusion des cellules CAR-T et/ou jusqu'à obtention d'un taux de lymphocytes CD4+ > 0,2 x 10 ⁹ /L
Anti-pneumocystis	La prophylaxie des pneumocystoses pulmonaires doit être conforme aux recommandations du NCCN ou à la pratique en vigueur dans l'institution	Cotrimoxazole 480 mg une fois par jour ou 960 mg trois fois par semaine. À partir du conditionnement LD et pendant un an après la perfusion de cellules CAR-T et/ou jusqu'à obtention d'un taux de lymphocytes CD4+ > 0,2 x 10 ⁹ /L	Peut-être instituée plus tard, selon les directives du centre. En cas d'allergie au cotrimoxazole, l'inhalation de pentamidine (300 mg une fois par mois), la dapsone 100 mg par jour ou l'atovaquone 1500 mg une fois par jour peuvent être envisagées
Prophylaxie systémique antifongique	La prophylaxie des infections fongiques doit être conforme aux recommandations du NCCN ou à la pratique en vigueur dans l'institution	Non recommandée à titre systématique ; à envisager toutefois en cas de neutropénie prolongée ou de corticothérapie	En cas d'antécédent d'allogreffe ou d'aspergillose invasive et en cas de corticothérapie actuelle, une prophylaxie par le posaconazole doit être envisagée
Immunoglobulines IV	Les gammaglobulines seront administrées en cas d'hypogammaglobulinémie conformément aux directives institutionnelles. Au minimum, les taux résiduels d'IgG doivent être maintenus au-dessus de 4 g/dL, en particulier dans un contexte d'infection	Systématiques chez l'enfant, à envisager chez l'adulte en cas d'infections à germes encapsulés	Les données cliniques disponibles ne permettent pas de recommander leur utilisation systématique chez l'adulte après traitement par cellules CAR-T

Abréviations. G-CSF : facteur stimulant des colonies de granuleux ; CRS : syndrome de relargage des cytokines (*cytokine release syndrome*) ; LD : conditionnement lymphodépilé ; NCCN : *The National Comprehensive Cancer Network*

* En cas de neutropénie fébrile, une antibiothérapie empirique à large spectre est formellement recommandée.