université PARIS DIDEROT PARIS 7

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

SORBONNE PARIS CITÉ

Réanimation au temps des CAR-T Cells : Impact sur le profil patient en réanimation

Michael Darmon

Service de réanimation médicale

CHU Saint-Louis

Université Paris 7

grrroh www.grrroh.com

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

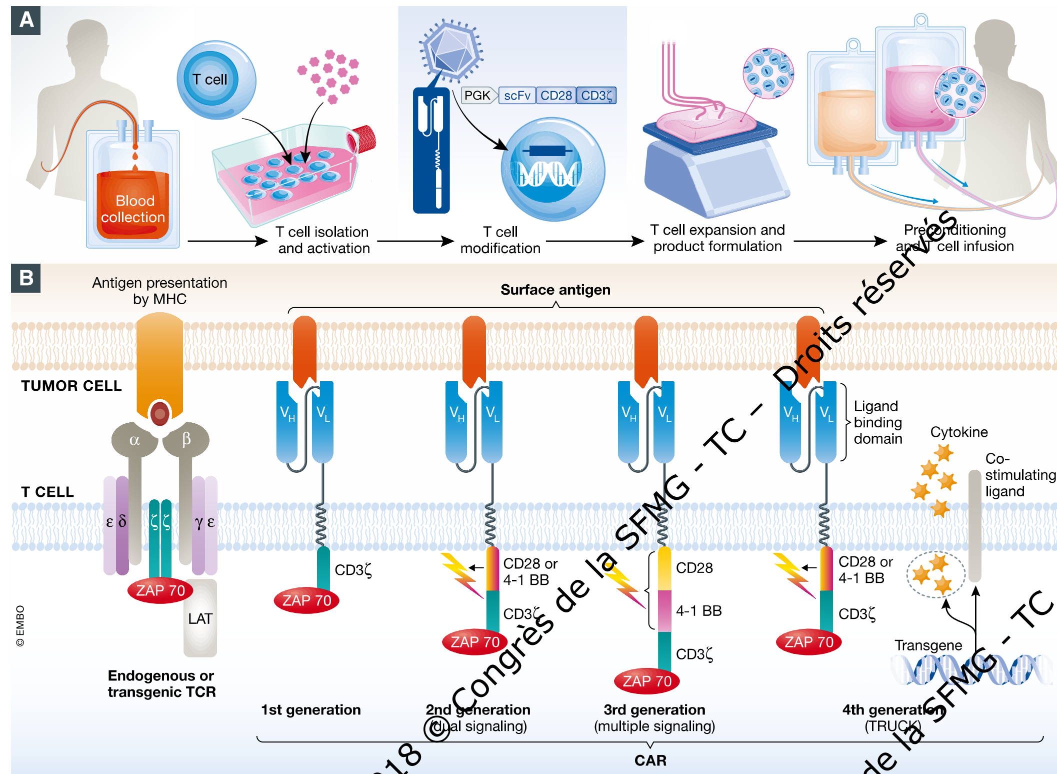
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

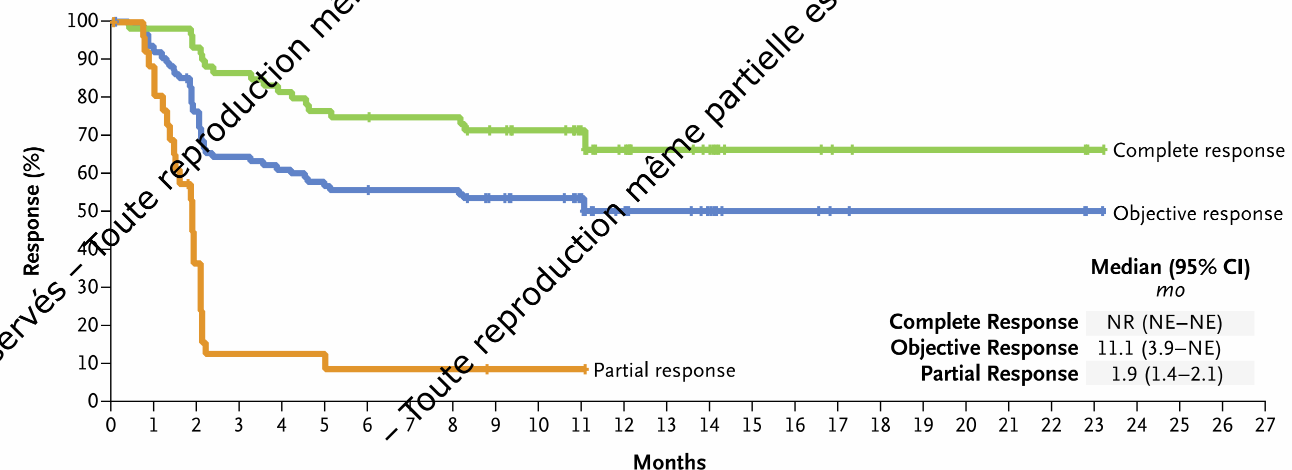
Conflits d’intérêts

- Research grants: MSD, Astute medical
- Speaker fees: MSD, Astellas, Bristol Myers Squibb, Gilead
- Support in organizing educational meetings: MSD, Astellas, JazzPharma
- Advisory board: Sanofi Aventis, Gilead-Kite

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

CAR-T: a potential « game changer »





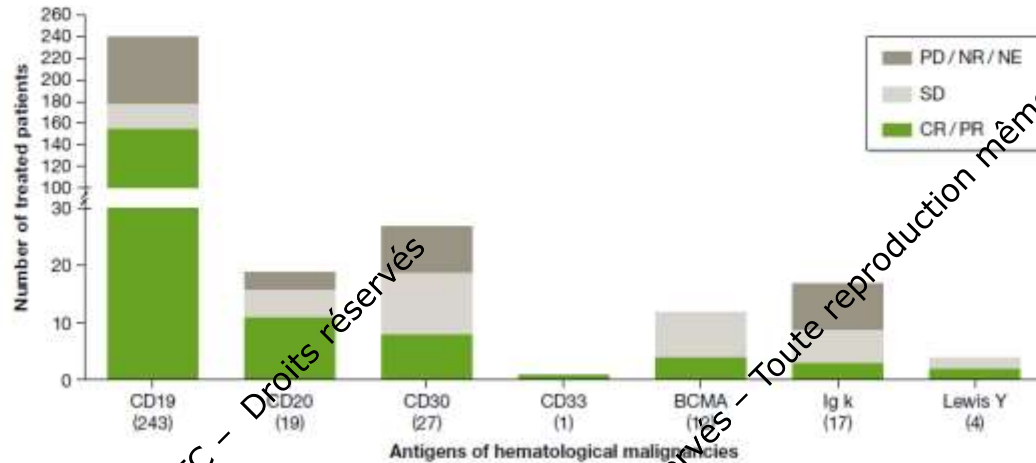
No. at Risk

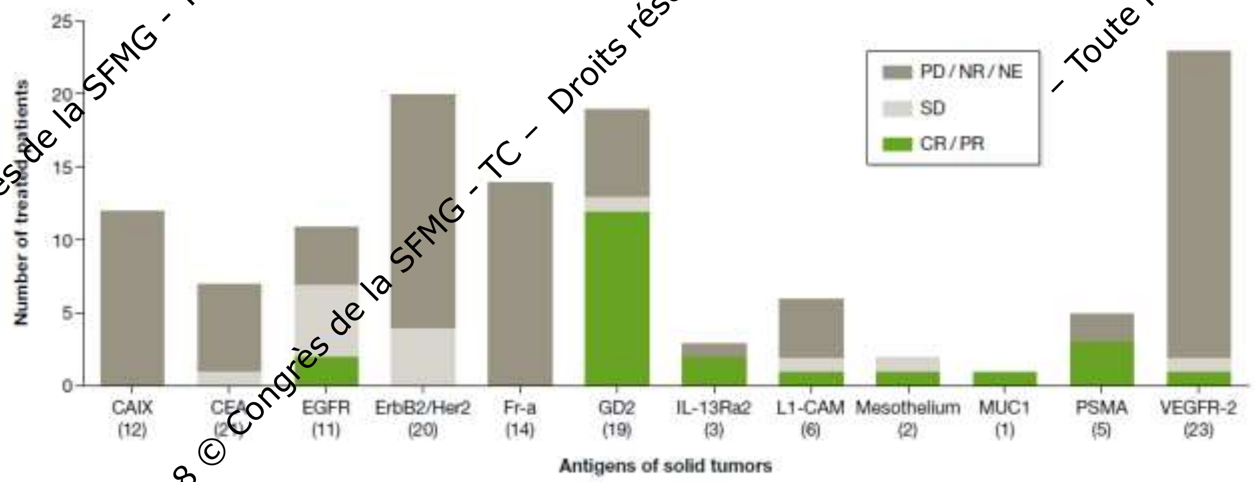
Months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Complete response	63	61	58	53	50	47	46	45	45	41	37	30	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	1	0	
Objective response	89	82	67	56	53	49	48	47	47	42	38	31	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	1	0	
Partial response	26	21	9	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0													

Neelatu et al. N Engl J Med 2017; Haartman et al. EMBO 2017

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

CAR-T: A limited experience



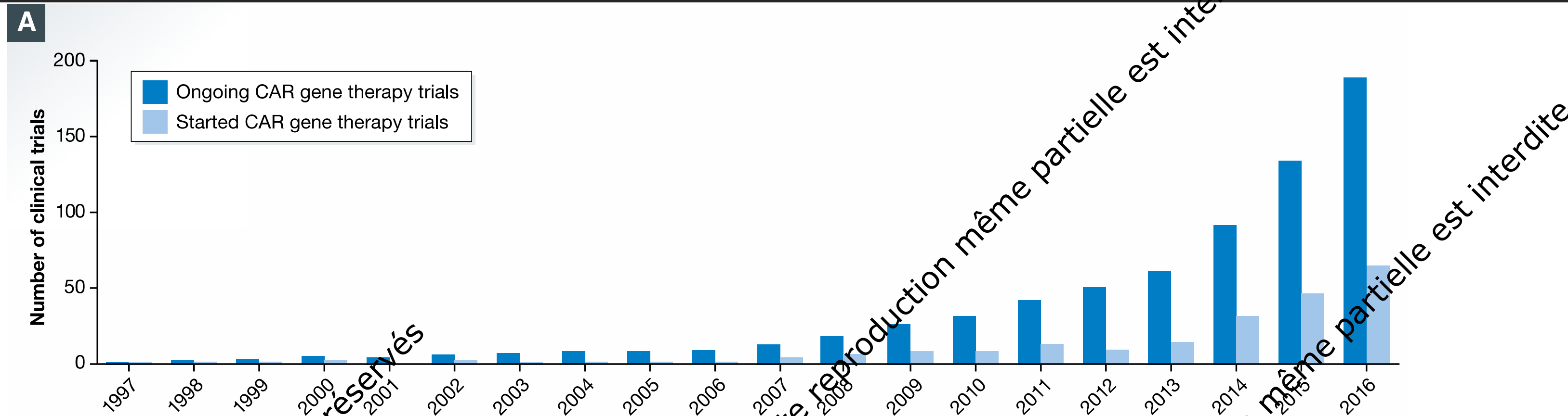


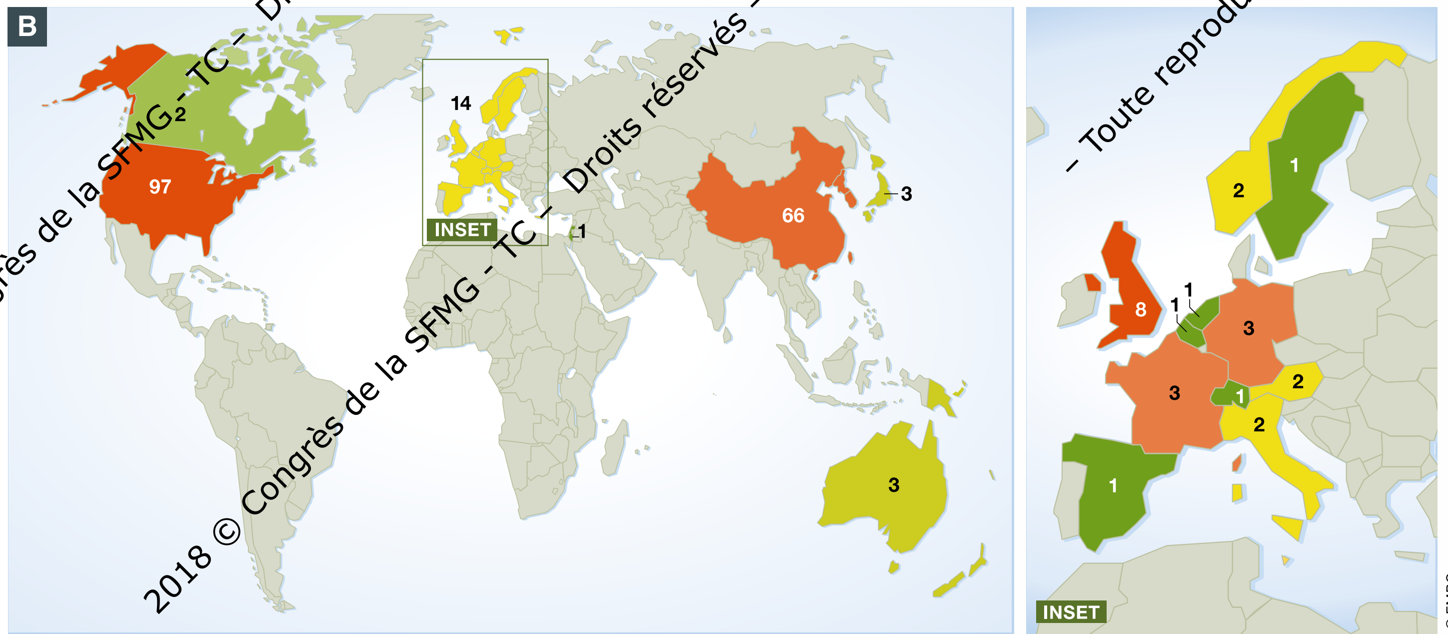
2017:
~ 400 CAR-T patients reported
2/3 with anti-CD19 CAR-T

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Haartman et al. EMBO 2017

CAR-T: an exponential progression





2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

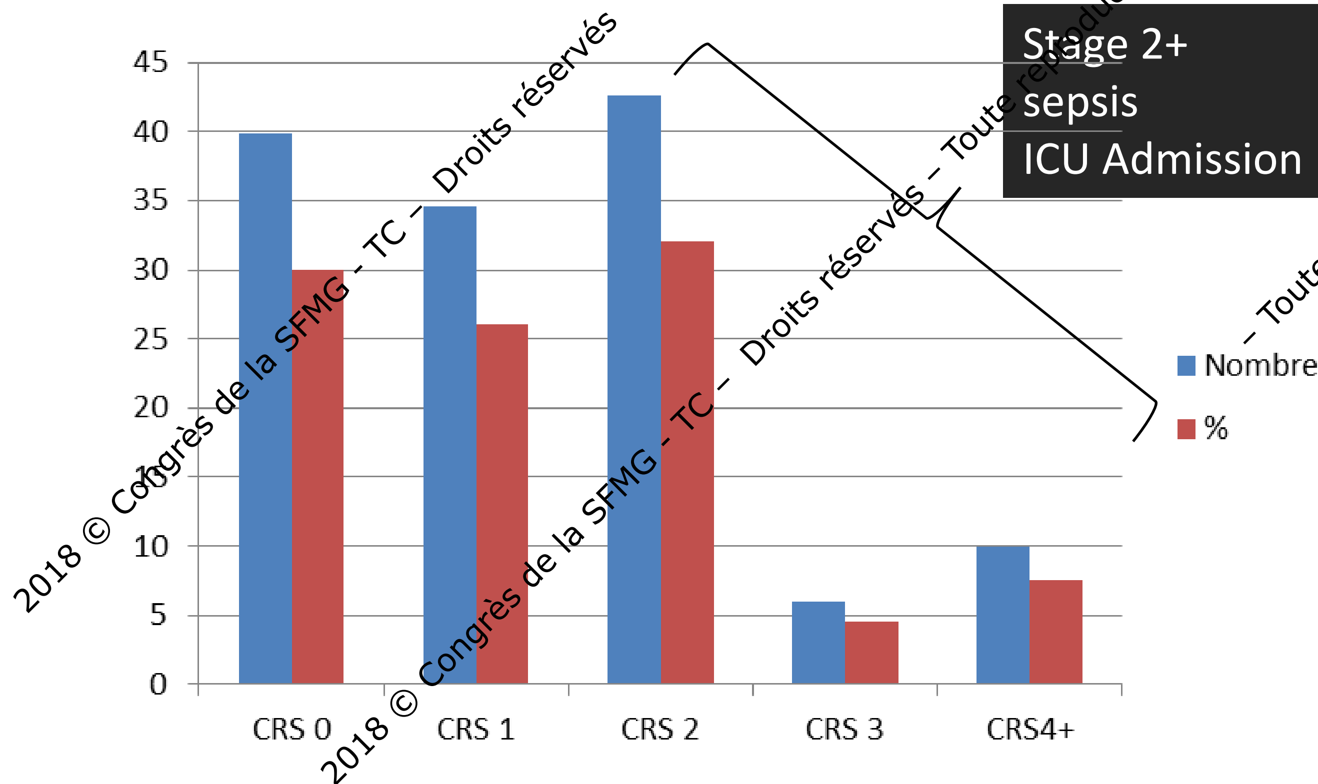
Haartman et al. EMBO 2017

CAR-T Cells recipients and ICU

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Half CAR-T Cells recipients will require ICU

- CAR-T Anti-CD19
- 133 patients (47 ALL, 24 CLL, 62 NHL)



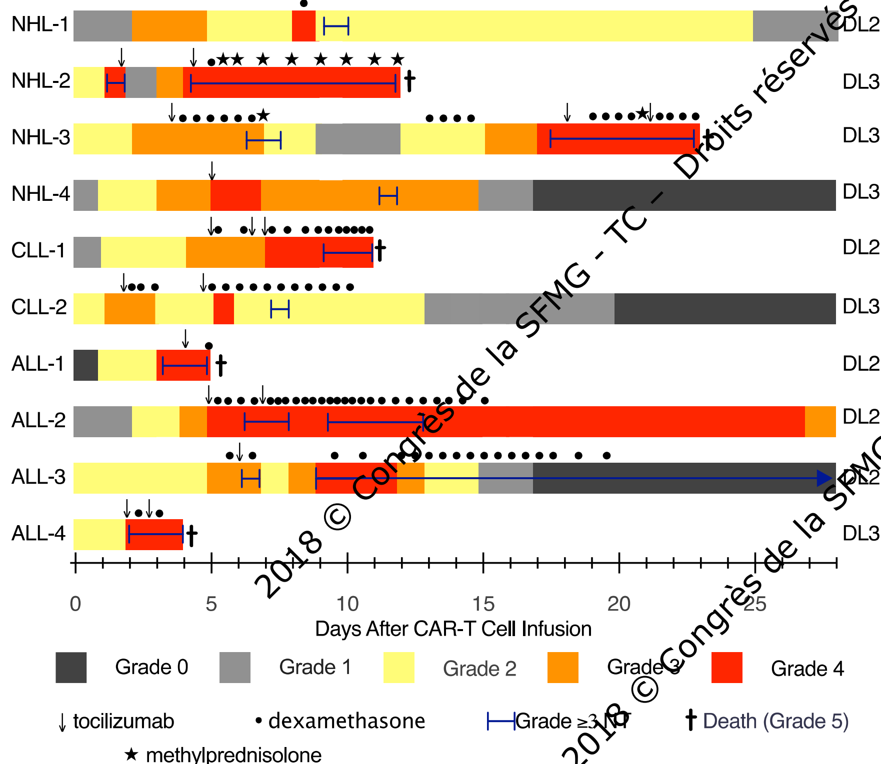
2018 © Congrès de la SFMG – TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

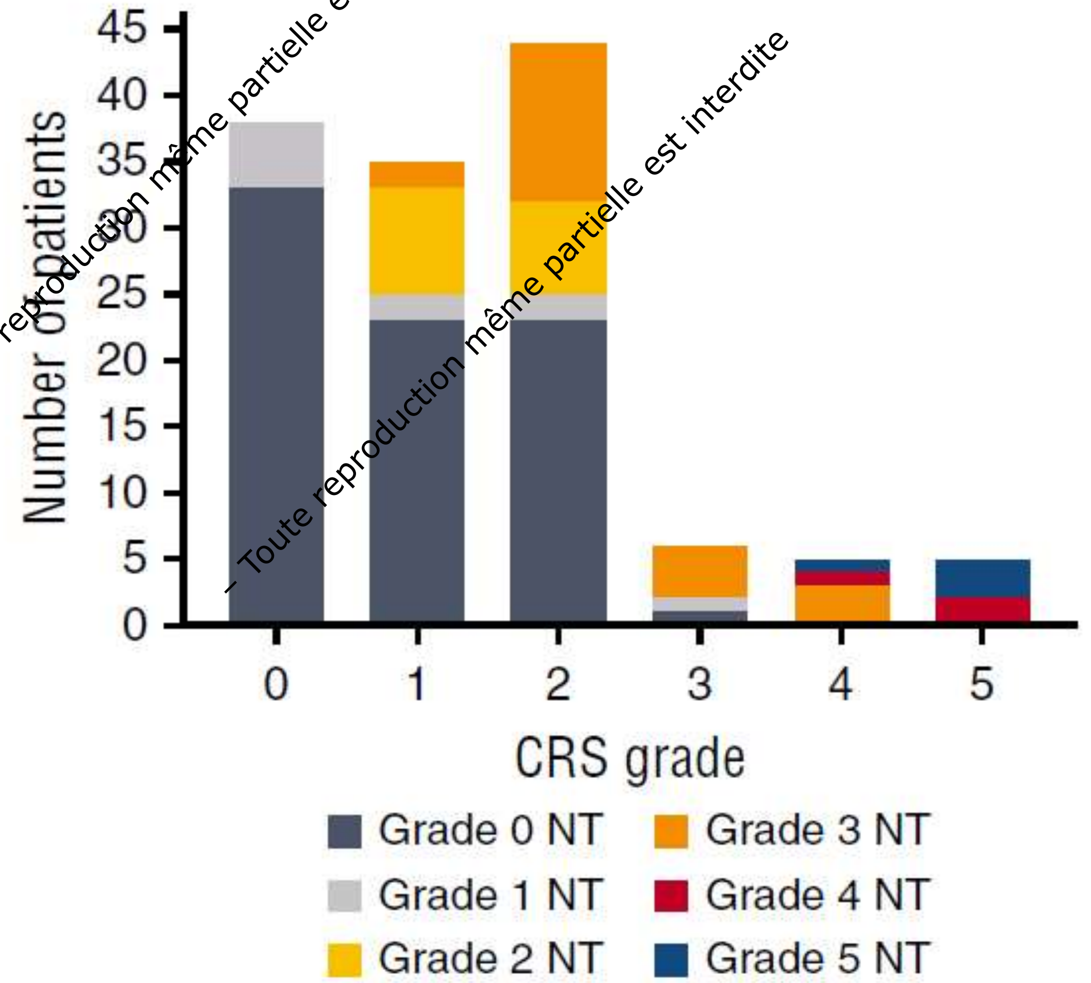
2018 © Congrès de la SFMG – TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hay et al. Blood 2017

Half CAR-T Cells recipients will require ICU

- Early CRS = severe CRS
- Severe CRS = Neuro toxicity





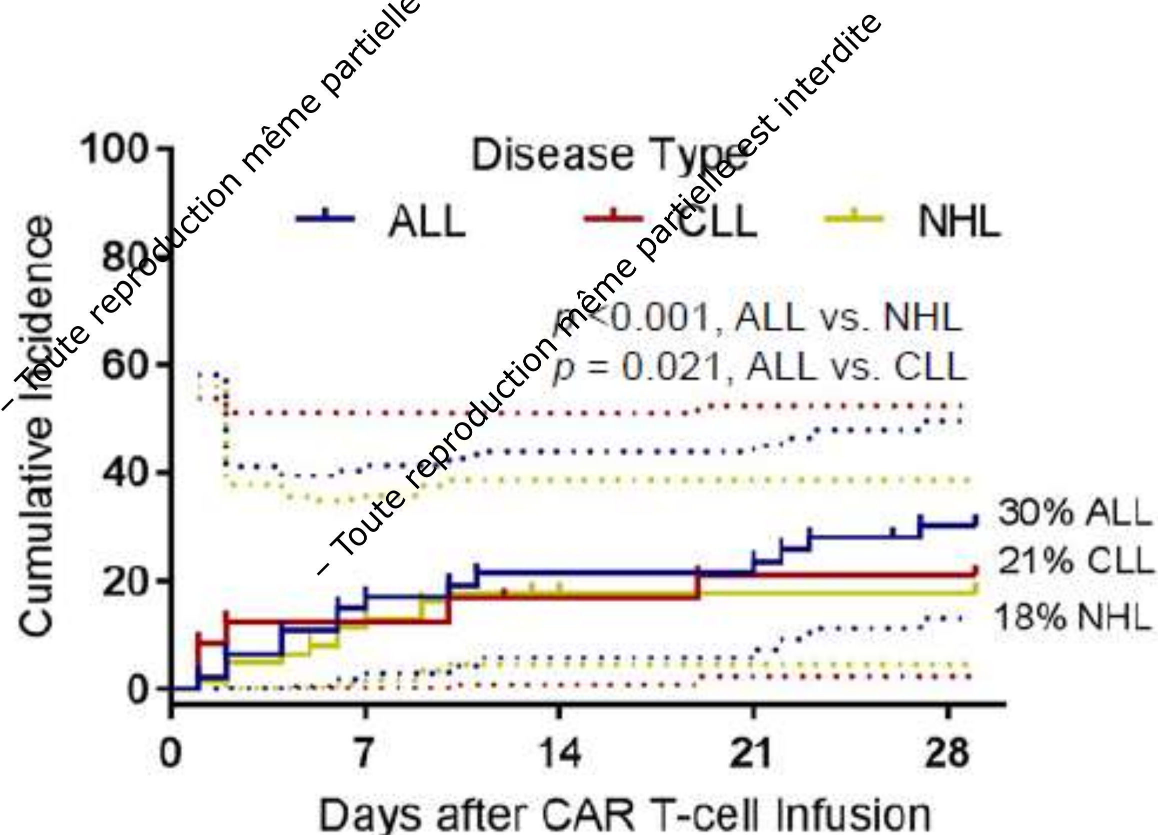
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hay et al. Blood 2017

Expect CRS but assume Sepsis

- Cumulative rate of infection ~40-50%
- High rate of viral and fungal infection

Adjusted ratio of infection density	
ALL>CLL>LNH	(Ratio 2.7 and 4.4)
Prior regimen >4	(Ratio 3,5)
Dose >2*10^7	(Ratio >7)



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hill et al. Blood 2018

Expect CRS but assume Sepsis

- No reporting of adjusted risk (collinearity)
- Risk factors as usual in high risk patients

Post-CAR-T cell infusion variables	Unadjusted HR[a] (95% CI)	*P* value
CAR-T cell dose level, cells/kg		
$2x10^7$ versus $2x10^5$	3.19 (1.07-9.51)	0.038
$2x10^7$ versus $2x10^6$	3.15 (1.24-8.01)	0.016
ANC <500 cells/mm^3 on day of infection	2.04 (0.85-4.89)	0.11
CRS grade		
0 versus 1-3 versus 4-5[b]	3.38 (1.99-5.73)	<0.001
Neurotoxicity grade		
0 versus 1-2 versus 3-5[c]	1.76 (1.11-2.78)	0.015
Tocilizumab use[d]	3.45 (1.23-9.67)	0.019
Corticosteroid use[d]	1.50 (0.43-5.23)	0.5
ICU admission	4.35 (1.78-10.65)	0.001

CAR-T cells dose

Neutropenia

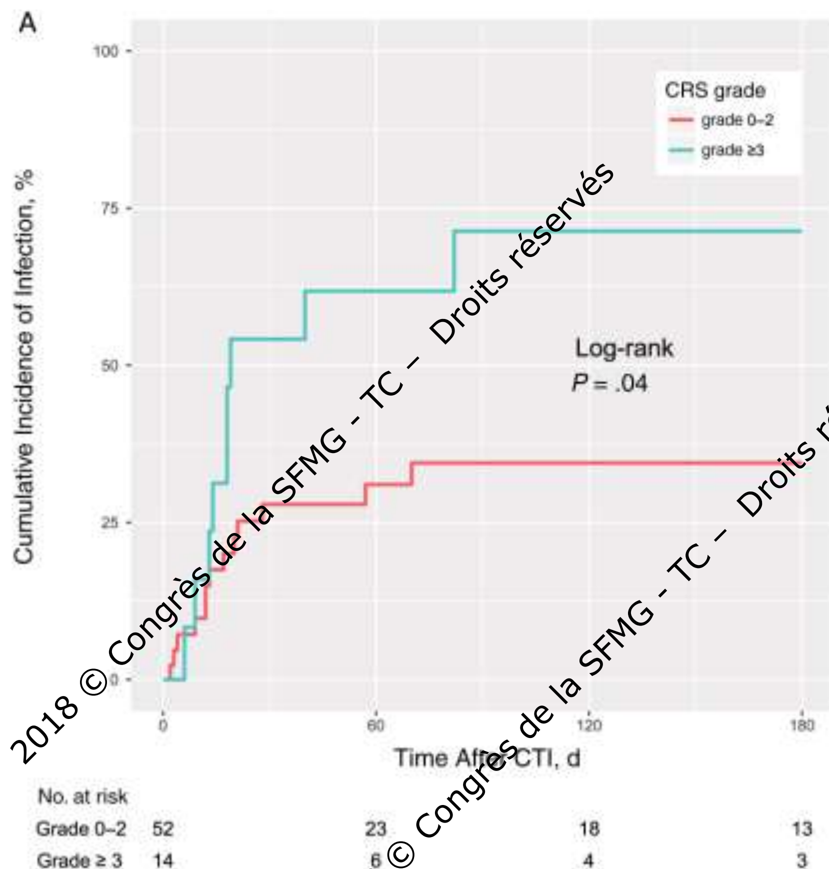
Severity

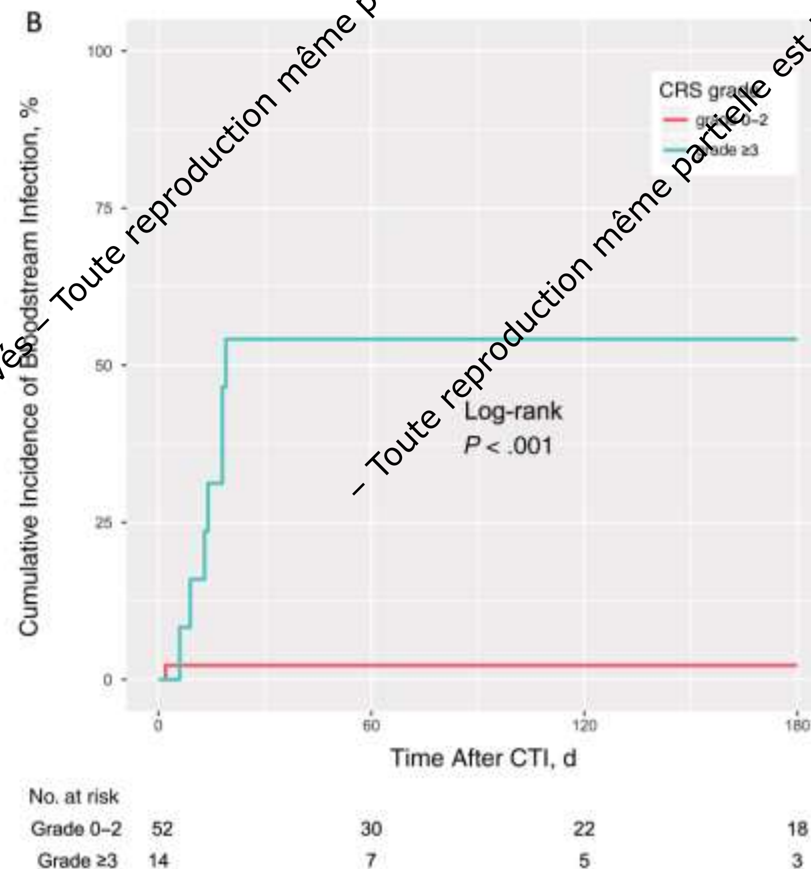
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hill et al. Blood 2018

Expect CRS but assume Sepsis

- Some patients misleadingly classified as “CRS”





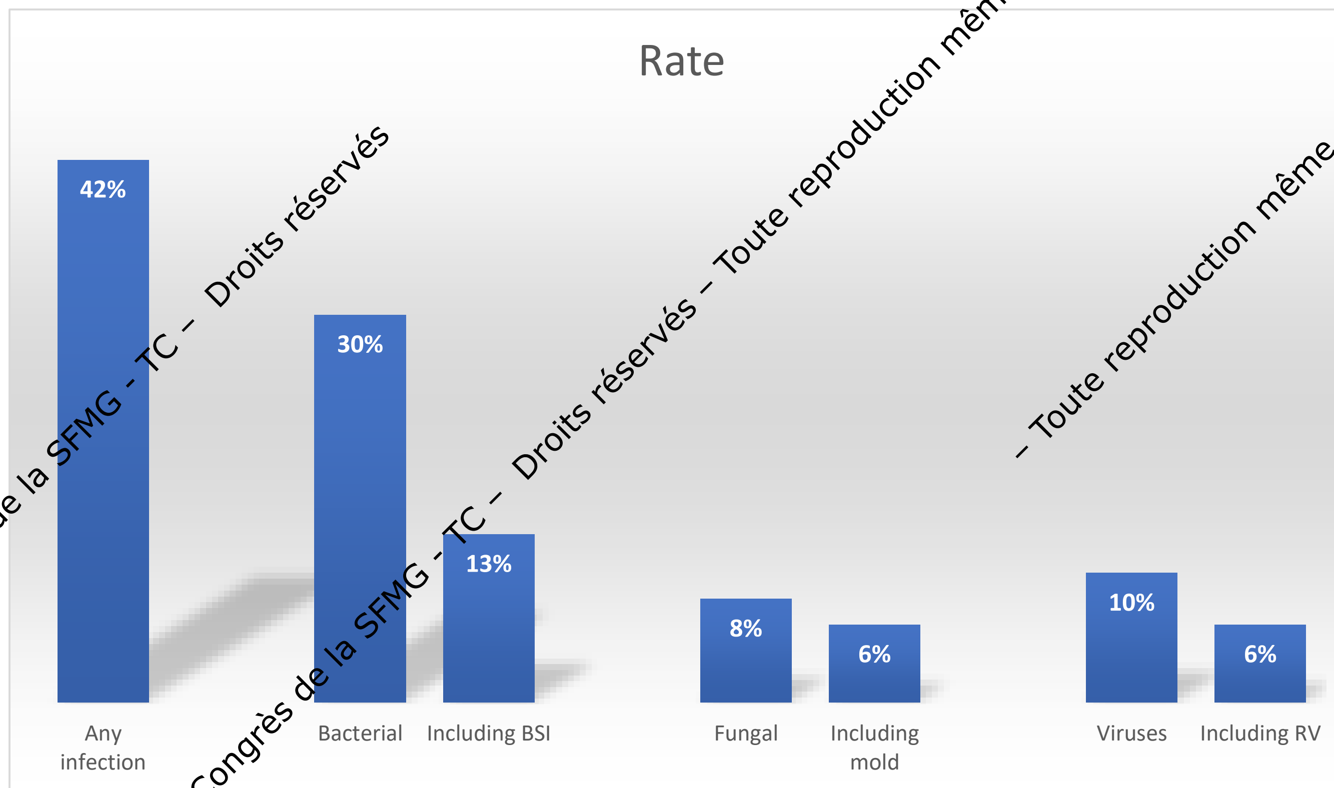
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hill et al. Blood 2018

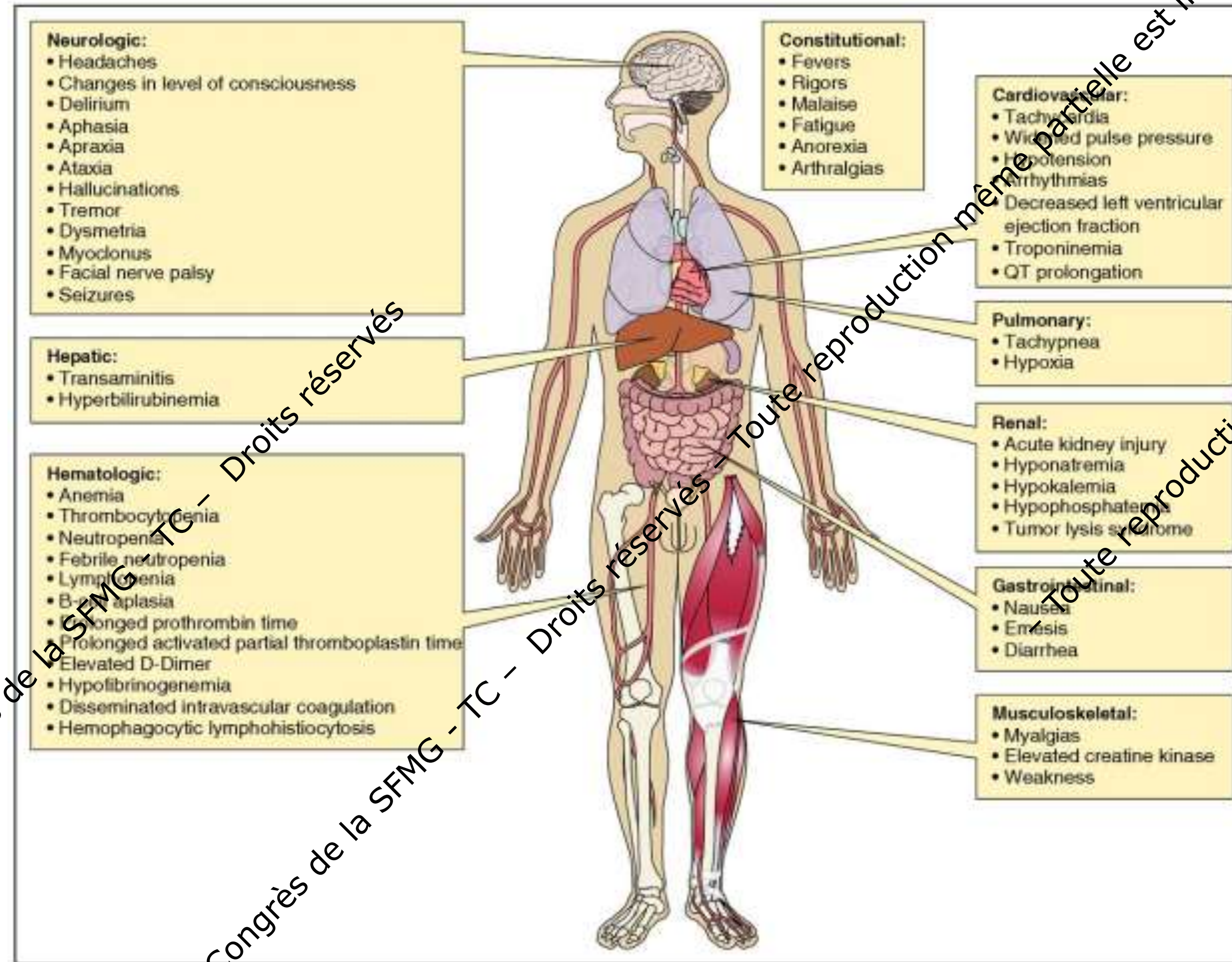
Expect CRS but assume Sepsis

- Some patients misleadingly classified as “CRS”



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

CAR-T cells as source of MOF



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Brudno et al. Blood 2018

How to prepare for CAR-T in ICU

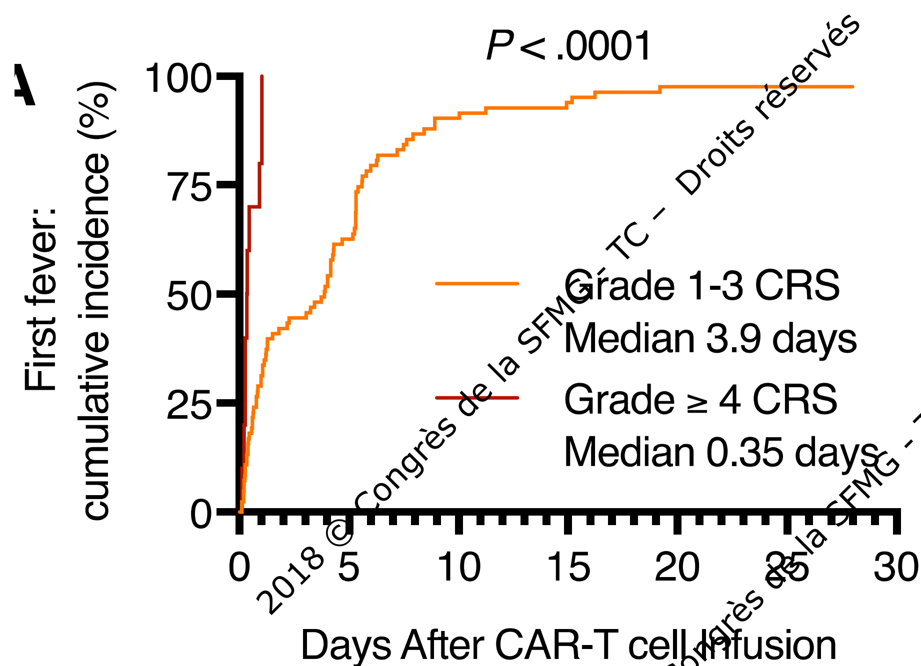
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

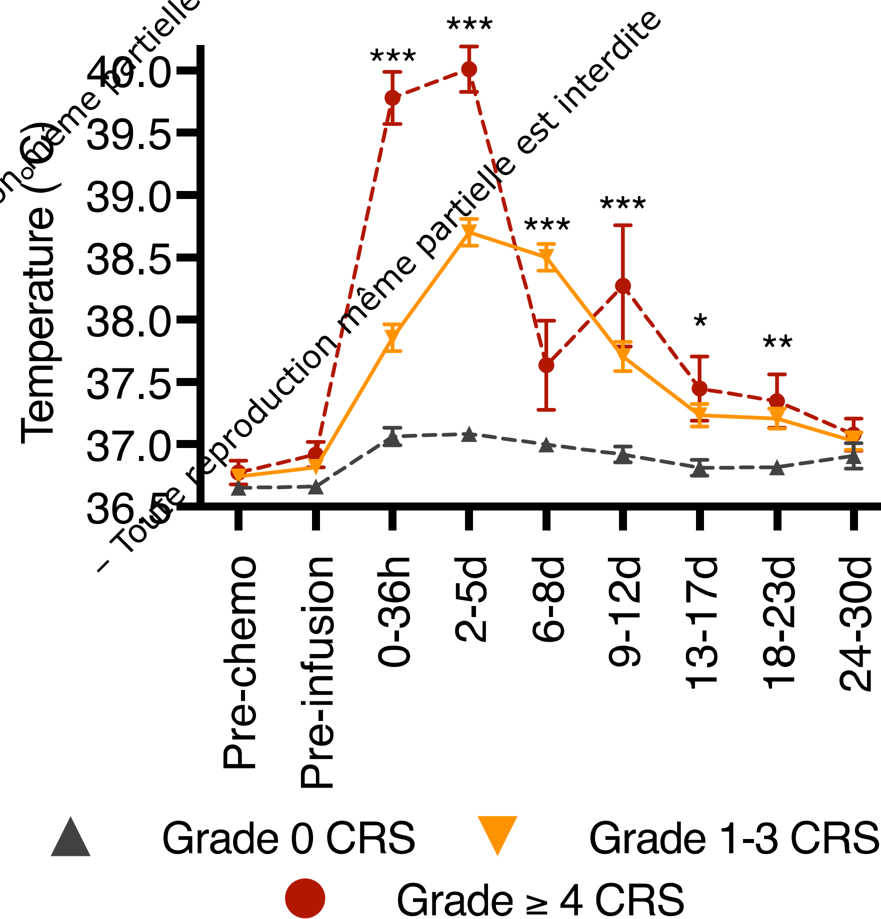
Anticipation of ICU admission

- ICU team is informed of every CAR-T infusion
- ICU involved in older potential recipients / Comorbid patients
- Grade 2 CRS/NT requires ICU admission
- Grade 2 CRS/NT should be treated as sepsis
- Specific therapies (Anti-IL6/Steroids) are validated collegially

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Identification of high risk patients

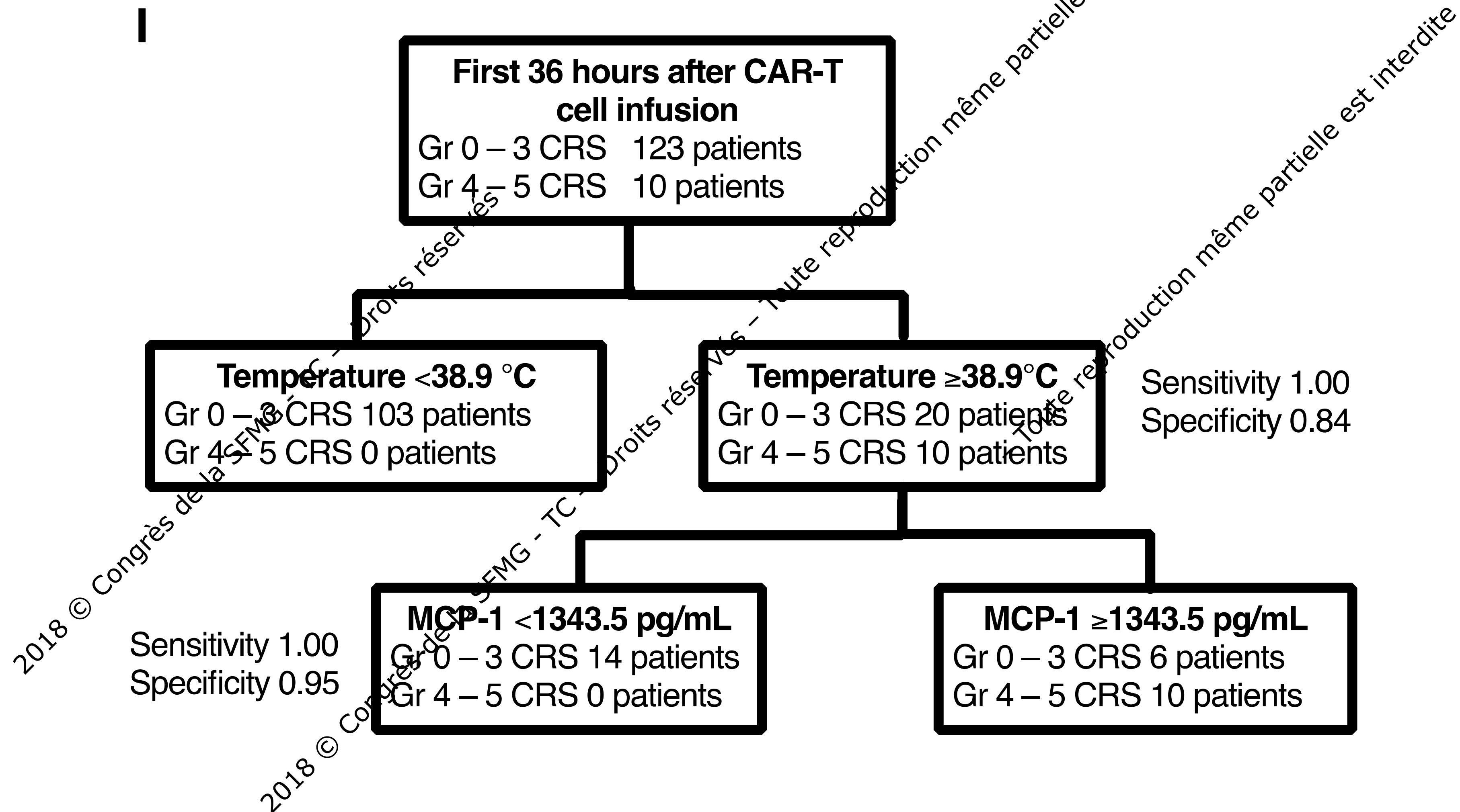




2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Hay et al. Blood 2017

Early fever or high fever= severe CRS



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

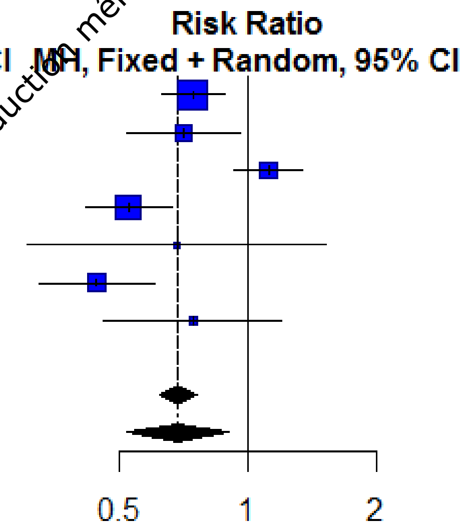
Hay et al. Blood 2017

Early ICU Admission

- General population of Critically Ill Cancer Patients

Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (fixed)	Weight (random)	Risk Ratio MH, Fixed + Random, 95% CI
Azoulay , 2013	144	451	241	560	37.8%	17.4%	0.74 [0.63, 0.88]
Bird, 2012	41	107	50	92	9.5%	15.1%	0.71 [0.52, 0.96]
Doukhan, 2017	193	246	38	54	11.0%	17.1%	1.11 [0.93, 1.34]
Lee, 2015	64	221	168	304	24.9%	16.4%	0.52 [0.42, 0.66]
lengline, 2012	10	42	7	20	[illegible]	7.1%	0.68 [0.30, 1.52]
Song , 2012	32	100	72	99	12.7%	15.0%	0.44 [0.32, 0.60]
Thiery, 2005	48	105	8	13	2.5%	11.8%	0.74 [0.46, 1.20]
Total (fixed effect, 95% CI)		**1272**		**1142**	**100.0%**	**--**	**0.69 [0.62, 0.76]**
Total (random effects, 95% CI)					**--**	**100.0%**	**0.69 [0.52, 0.90]**

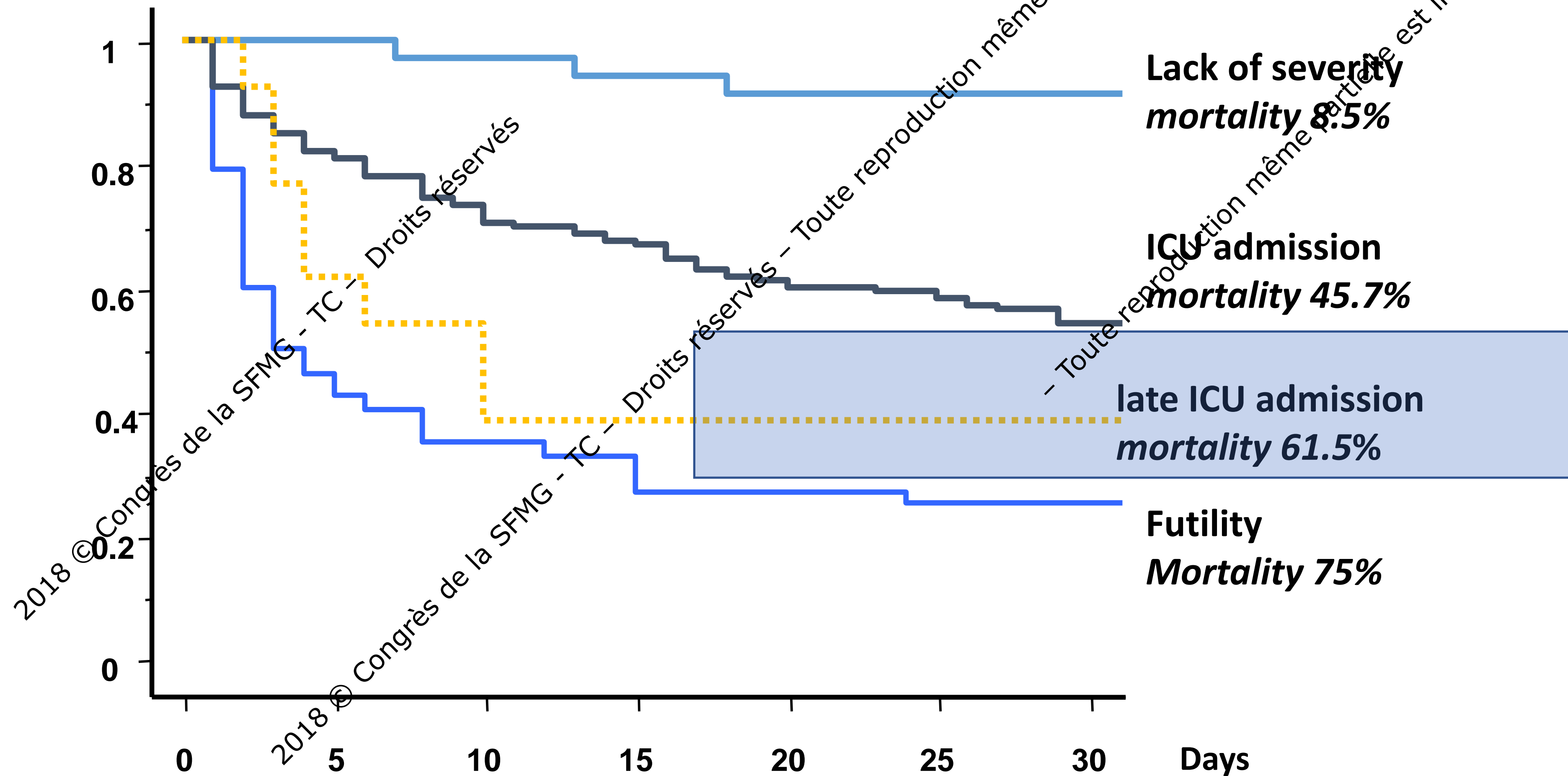
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.10$; $Chi^2 = 40.64$, df = 6 ($P < 0.01$); $I^2 = 85\%$
Test for overall effect (fixed effect): $Z = -7.56$ ($P < 0.01$)
Test for overall effect (random effects): $Z = -2.72$ ($P < 0.01$)



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Early ICU Admission

- Poor reliability of severity assessment, increased mortality of late admission



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

Multidisciplinary round is the rule

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

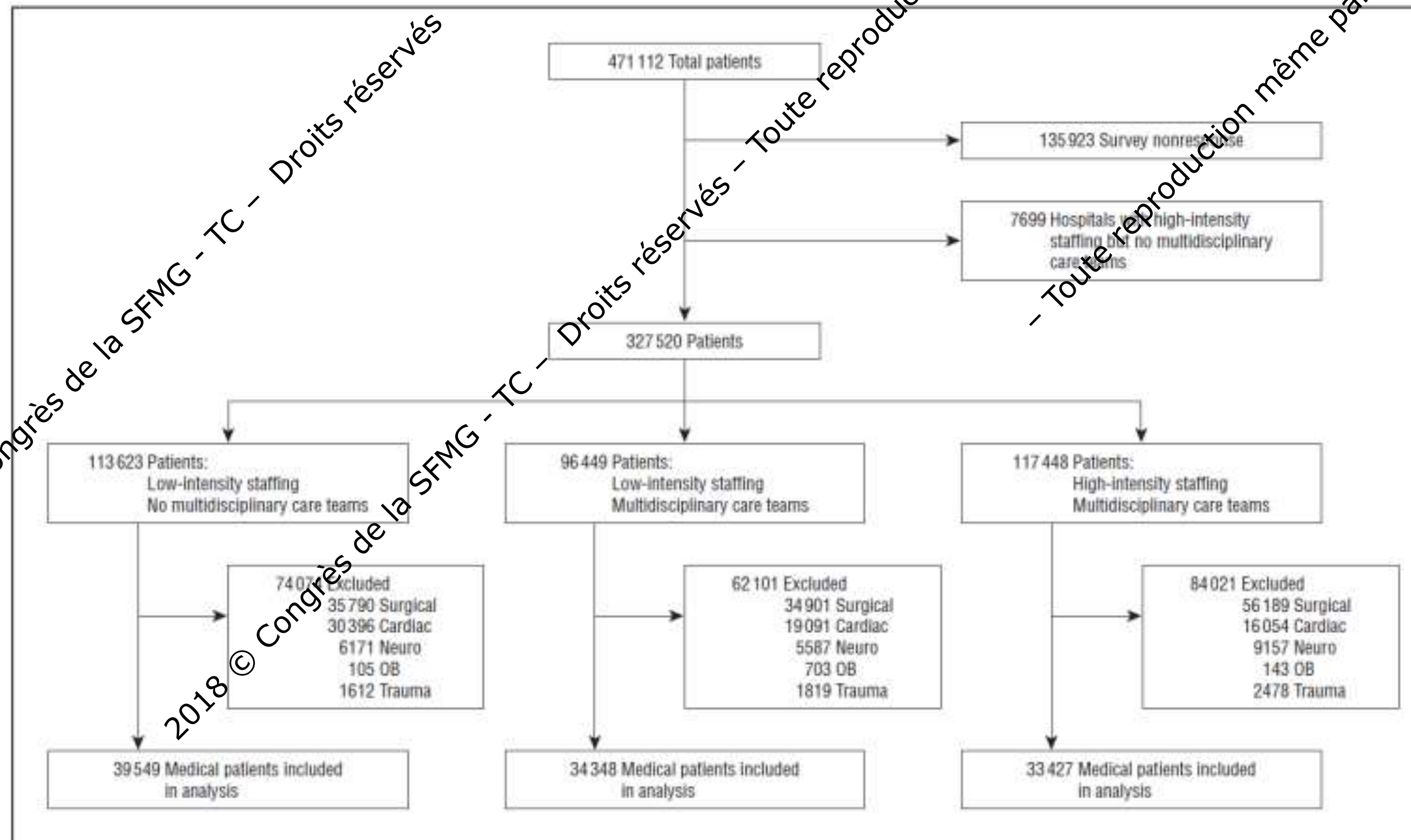
ORIGINAL INVESTIGATION

HEALTH CARE REFORM

The Effect of Multidisciplinary Care Teams on Intensive Care Unit Mortality

Michelle M. Kim, MSc; Amber E. Barnato, MD, MPH; Derek C. Angus, MD, MPH; Lee F. Fleisher, MD; Jeremy M. Kahn, MD, MSc

ARCH INTERN MED/VOL 170 (NO. 4), FEB 22, 2010 WWW.ARCHINTERNMED.COM



2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

ORIGINAL INVESTIGATION

HEALTH CARE REFORM

The Effect of Multidisciplinary Care Teams on Intensive Care Unit Mortality

Michelle M. Kim, MSc; Amber E. Barnato, MD, MPH; Derek C. Angus, MD, MPH; Lee F. Fleisher, MD; Jeremy M. Kahn, MD, MSc

ARCH INTERN MED/VOL 170 (NO. 4), FEB 22, 2010 WWW.ARCHINTERNMED.COM

Table 4. Planned Subgroup Analyses for Association Between Intensivist Physician Staffing and 30-Day Mortality[a]

	Subgroup					
	Ventilated Patients (n=[illegible] 177)		Top Quartile of MediQual Atlas Score (n=21 591)		Patients With Sepsis (n=11 321)	
Variable	OR (95% CI)	*P* Value	OR (95% CI)	*P* Value	OR (95% CI)	*P* Value
Model 1: multidisciplinary care staffing alone						
No multidisciplinary care	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
Multidisciplinary care	0.81 (0.71-0.92)	.001	0.83 (0.74-0.93)	.001	0.80 (0.70-0.92)	.002
Model 2: intensivist physician staffing alone						
Low intensity	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
High intensity	0.83 (0.71-0.96)	.02	0.82 (0.73-0.91)	<.001	0.81 (0.70-0.94)	.005
Model 3: interaction between intensivist physician staffing and multidisciplinary care						
Low intensity + no multidisciplinary care	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
Low intensity + multidisciplinary care	0.85 (0.74-0.96)	.01	0.88 (0.78-0.99)	.03	0.85 (0.73-0.98)	.03
High intensity + multidisciplinary care	0.74 (0.63-0.88)	.001	0.76 (0.67-0.85)	<.001	0.74 (0.63-0.87)	<.001

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Pitfalls

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Beware limits of current CRS staging

	Penn grading scale [16]	CTCAE v4.0 [35]	2014 Lee et al. [36]
Grade 1	Mild reaction: treated with supportive care such as antipyretics, antiemetics	Mild reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Symptoms are not life-threatening and require symptomatic treatment only, e.g., fever, nausea, fatigue, headache, myalgias, malaise
Grade 2	Moderate reaction: some signs of organ dysfunction (e.g., grade 2 creatinine or grade 3 LFTs) related to CRS and not attributable to any other condition. Hospitalization for management of CRS-related symptoms, including fevers with associated neutropenia, need for IV therapies (not including fluid resuscitation for hypotension)	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for ≤ 24 h	Symptoms require and respond to moderate intervention. Oxygen requirement < 40% or hypotension responsive to fluids or low-dose pressors or grade 2 organ toxicity

- Example: CTCAE definition of AKI less stringent than consensus definition
- CTCAE kidney dysfunction stage 2 = severe AKI (KDIGO stage 3)
- To reach AKI stage 1 (+26µmol sCreat or +50%):
  - 5 to 10 hours with > 40% decrease in GFR
  - AKI stage 1 = +50% short term mortality
  - AKI stage 1 = increased risk in readmission, long term mortality, and CKD

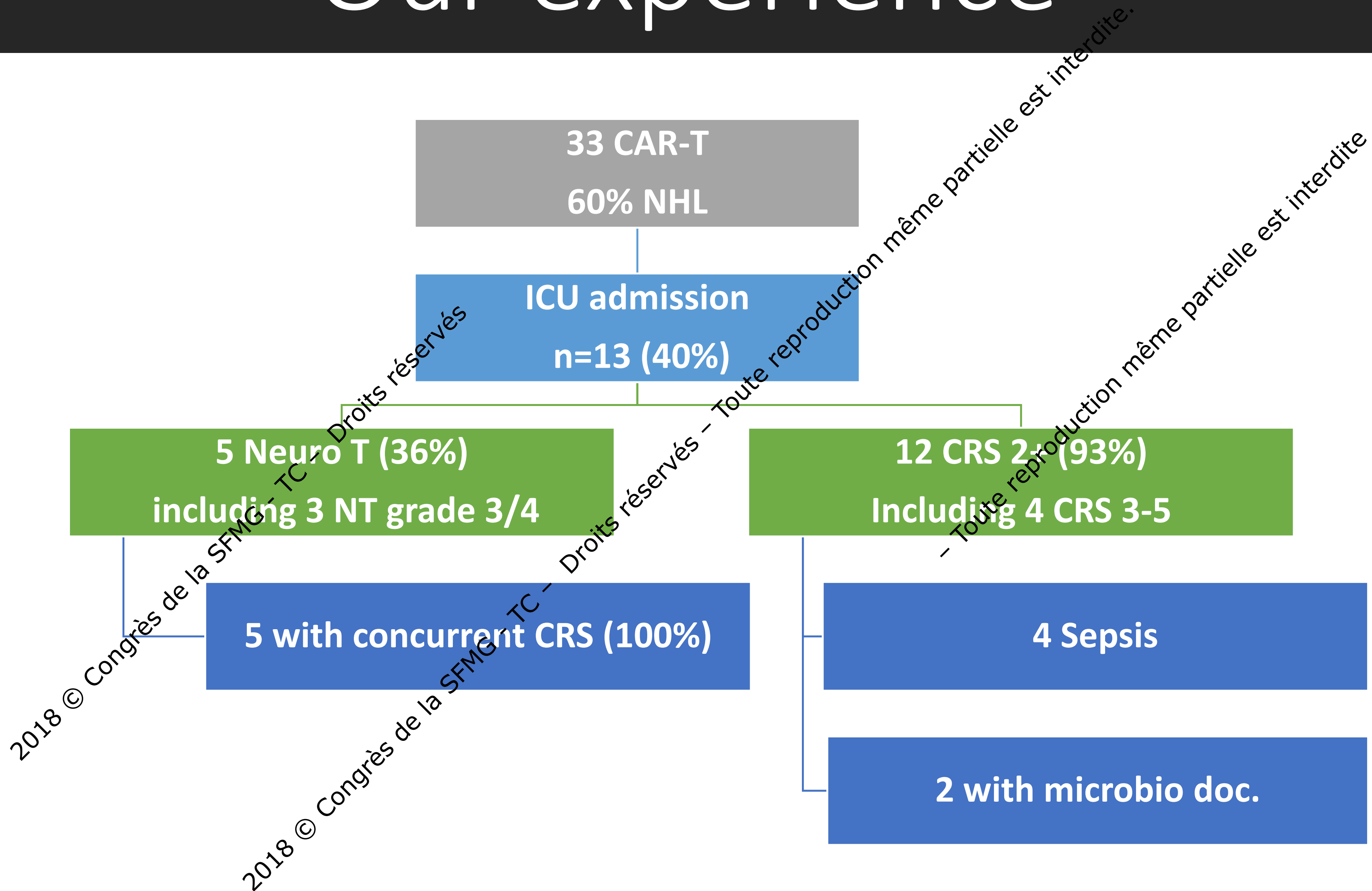
Porter et al. J Hematol Oncol 2018

2018 © Congrès de la SFMG – TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Saint-Louis University Hospital

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Our experience



2018 © Congrès de la SFMG-TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG-TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Our experience

- **ALL-B = 9 Pts/13**
- Anti-IL6 systematically required
- Steroids required in 2/3 of ICU CAR-T patients
- **Confirmed sepsis in 1/3 of ICU CAR-T patients**
- Septic patients may reach apyrexia after Toci

- 2 early deaths (<15 days)
- 4 Early failures

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

Take home message

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Before CAR-T

- Be available for trials kick-off / institution selection
- Assessing performance status
- Assessing overall risk of ICU admission
- Introducing ICU team to the patients and their next of kin
- According to institution processes
  - Monitoring during apheresis

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Day of CAR-T infusion

- Be available
- Record day of infusion / anticipate ICU admission
- Early evaluation by outreach team if fever
- Early ICU admission
  - High risk patients
  - Early CRS + minimal organ dysfunction
  - CRS stage 2 or more: Assume sepsis and ICU admission

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

After ICU admission

- Antibiotics systematically
- Antifungal therapy if needed

- Anti-IL6 if CRS
- Steroids : severe CRS and Neurotoxicity
- Multidisciplinary rounds
- Adjust according to trials

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Conclusion

- Potential game changer
- A high number of potential recipients
- A high rate of ICU admission
- A high rate of sepsis to be expected
- CRS stage 2: 50% chances of infection
- Early ICU admission since predicting ”clinical worsening” is unreliable
- Multidisciplinary rounds because we care for our patients

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
– Toute reproduction même partielle est interdite

Merci de votre attention

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite