



# Utilizzo di letermovir nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto allogenico: analisi retrospettiva del Gruppo di Lavoro Infezioni AIEOP

Francesco Baccelli

Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Bologna, 3 ottobre 2023

## XLVIII

CONGRESSO NAZIONALE

## AIEOP

**Bologna**

**2-4 Ottobre 2023**

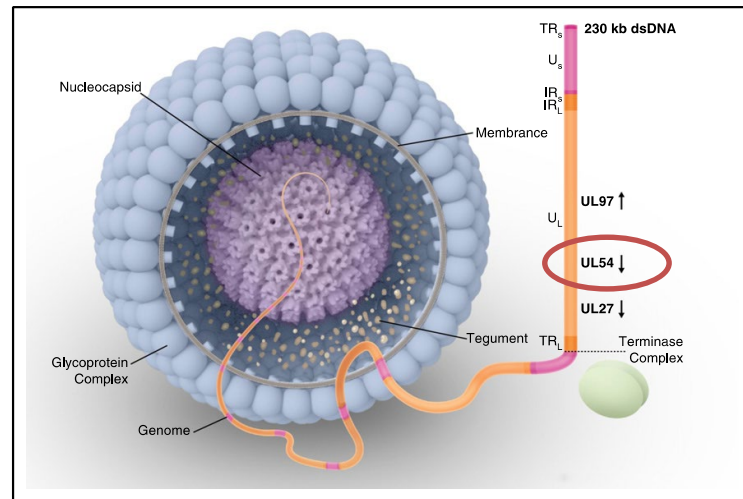
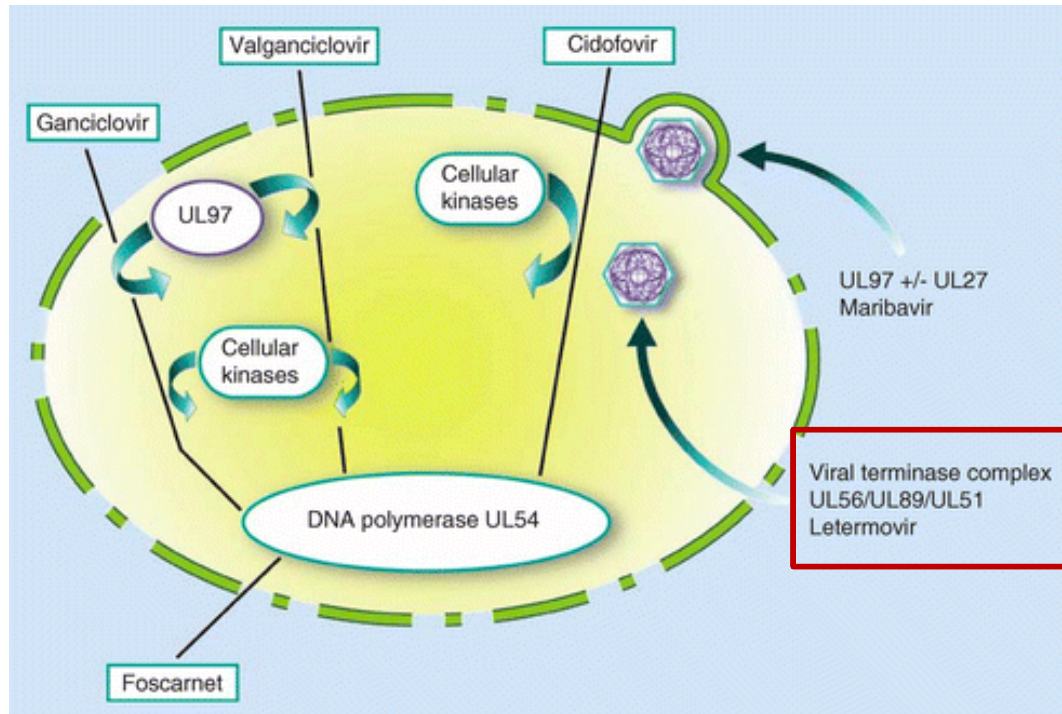
*Il sottoscritto* **Francesco Baccelli**

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

- ☐ che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

## Letermovir



## Profilassi CMV con letermovir

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

### ORIGINAL ARTICLE

## Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

### Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

*Per Ljungman, Rafael de la Camara, Christine Robin, Roberto Cracchiola, Hermann Einsele, Joshua A Hill, Petr Hubacek, David Navarro, Catherine Cordonnier, Katherine N Ward, on behalf of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group\**

Aciclovir	CI	Prentice et al (1994) <sup>18</sup> Milano (2011) <sup>19</sup>	Less effective than valganciclovir
Valaciclovir	BI	Ljungman (2002) <sup>20</sup> Winston (2003) <sup>21</sup> Milano (2011) <sup>19</sup>	Used together with pre-emptive therapy
Ganciclovir	CI	Winston (1993) <sup>22</sup> Goodrich (1993) <sup>23</sup>	Used at engraftment
Valganciclovir	CIB	Montesinos (2009) <sup>24</sup> Boeckh (2015) <sup>25</sup>	Cord blood HSCT used in Montesinos et al <sup>26</sup> prophylaxis against late cytomegalovirus disease
Foscarnet	DIB	Ordemann (2000) <sup>27</sup> Bregante (2000) <sup>28</sup>	NA
Letermovir	AI	Marty (2017) <sup>29</sup>	Only effective against cytomegalovirus

HSCT=haematopoietic stem cell transplantation. NA=not applicable.

Table: Recommended drugs for antiviral prophylaxis after allogeneic HSCT



## Letermovir *off label* in pediatria

- Studi retrospettivi con casistiche limitate
- buon profilo di tossicità
- profilassi efficace nel prevenire la riattivazione di CMV
- terapia pre-emptive e trattamento di infezioni resistenti (case report; n=13)



<i>First author, year</i>	<i>No. pts</i>
Styczyński, BMT 2020	5
Kuhn, TCT 2022	9
Körholz, Ped Drugs 2022	17
Richert-Przygonska 2022	13
Cheng, J Microl Imm Inf 2022	4
Daukshus, J Ped Inf Dis Soc 2022	9
Chen, PBC 2023	41
<b>tot</b>	<b>98</b>

## Obiettivo e disegno dello studio

Analizzare sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di letermovir nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico

Retrospettivo, multicentrico **GdL Infezioni AIEOP**

Gennaio 2020 – Dicembre 2022



**87 pazienti**

Età mediana al trapianto 9.6 anni  
(0.2-17.9)

	Primary prophylaxis (N=39)	Secondary prophylaxis (N=26)	Therapy (N=22)	Totale (N=87)
Bologna	1 (2.6)	1 (3.8)	1 (4.5)	3 (3.4)
Brescia	5 (12.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	6 (6.9)
Cagliari	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.5)	4 (4.6)
Milano	3 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	4 (4.6)
Monza	5 (12.8)	5 (19.2)	1 (4.5)	11 (12.6)
Napoli	5 (12.8)	3 (11.5)	0 (0.0)	8 (9.2)
Padova	5 (12.8)	5 (19.2)	0 (0.0)	10 (11.5)
Perugia	1 (2.6)	0 (0.0)	6 (27.3)	7 (8.0)
Rimini	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.1)
Roma (OPBG)	14 (35.9)	7 (26.9)	6 (27.3)	27 (31.0)
Verona	0 (0.0)	1 (3.8)	5 (22.7)	6 (6.9)

## Caratteristiche cliniche

- Patologia di base
  - maligna 62 pts
  - non maligna 25
- Sorgente di cellule staminali
  - BM 32
  - PBSC 42
  - CB 1
- Donatore :
  - MUD 44
  - MSD 10
  - HLA-aploidentico 33
    - Post-Tx Cy 7
    - deplezione  $\alpha\beta$ T/CD19 26

	Primary Prophylaxis N = 39	Secondary Prophylaxis N = 26	Therapy N = 22	Total N = 87
CMV R/D, n (%)				
• -/+	6	1	0	7 (8)
• +/+	17	5	8	30 (34.5)
• +/-	16	20	14	50 (57.5)
Acute GvHD, n (%)				
• No-Grade I	25	13	16	54 (62.1)
• Grade II-IV	14	13	6	33 (37.9)
Chronic GvHD (79 patients alive at day +100), n (%)				
• No	32	20	16	71 (89,8)
• Limited	0	0	4	4 (5.1)
• Extensive	2	2	0	4 (5.1)

## Letermovir

- $\geq 30$  kg: dose-adulto 480 mg (13 pts; 14.9%)
- 18-30 kg 50% dose-adulto (27 pts; 31%)
- $<18$  kg 25% dose-adulto (6 pts; 6.9%)
- un paziente di 8 mesi, 6 kg: 80 mg/die
- riduzione della dose in caso di concomitante CsA

dose giornaliera mediana 10 mg/kg/die (7.5-14.1)



## Profilassi primaria

- 39 pazienti
- Mediana di durata del trattamento 101 gg (14-506)
- Nessuno sviluppo di malattia da CMV durante la profilassi
- 8 riattivazioni virali >1000 cp/ml
- **3/8 switch a altra terapia**
- 4 riattivazioni CMV + 1 infezione primaria dopo sospensione LMV

terapia con ganciclovir e rapida clearance della viremia

Start of treatment, day post-transplant	6 (0; +81)
Duration of treatment (days), median (range)	101 (14-506)
CMV replication at the start of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-1000)
CMV replication during treatment - maximum value (copies IU/ml), median (range)	109 (0-5604)
CMV replication at the end of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-109)
CMV R/D, n (%)	
-/+	6
+/-	17
+/+	16
Treatment outcomes	
• Effective prophylaxis	31
• Ongoing letermovir	6
• Change to other anti-CMV directed treatment	3 ¶
• Discontinuation due to intolerance	0
CMV reactivation after letermovir interruption (30 pts who completed proph.):	
• Asymptomatic reactivation / infection	5 ¶
• CMV disease	0
• No reactivation	25

## Profilassi secondaria

- 26 pazienti
  - Mediana di durata del trattamento 91 gg (8-274)
  - n° cicli 1/2/3 in 23/2/1 pts
  - 1 sospetta polmonite da CMV insorta durante la profilassi
  - 6 riattivazioni CMV dopo la sospensione
- terapia efficace con foscarnet seguita da ripresa di profilassi con LMV

Start of treatment, day post-transplant	60 (0-370)
Duration of treatment (days), median (range)	91 (8-274)
CMV replication at the start of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-4248)
CMV replication during treatment – maximum value (copies IU/ml), median (range)	679 (0-15743)
CMV replication at the end of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-140)
CMV R/D, n (%)	
-/+	1
+/-	5
+/+	20
Treatment outcomes	
• Change to other anti-CMV directed treatment	1 ¶
• Discontinuation due to intolerance	0
• Effective prophylaxis (no change in prophylaxis)	20
• Ongoing letermovir	5
CMV reactivation after letermovir interruption (20 pts who completed successfully prophylaxis) :	
• Asymptomatic reactivation / infection	6 ± ¶
• CMV disease	0
• No reactivation	14

## Terapia

- 22 pazienti
- Mediana di durata 40 gg (7-158)
- Indicazione:
  - viremia refrattaria a trp antivirale 18 pts
  - polmonite da CMV 4 pts
- Terapia come single-agent 18 pts
- Terapia combinata 4 pts (+foscarnet)
- ORR 86.4% (19/22)
- **3/22 NR**
- 4 riattivazioni CMV asintomatiche dopo sospensione

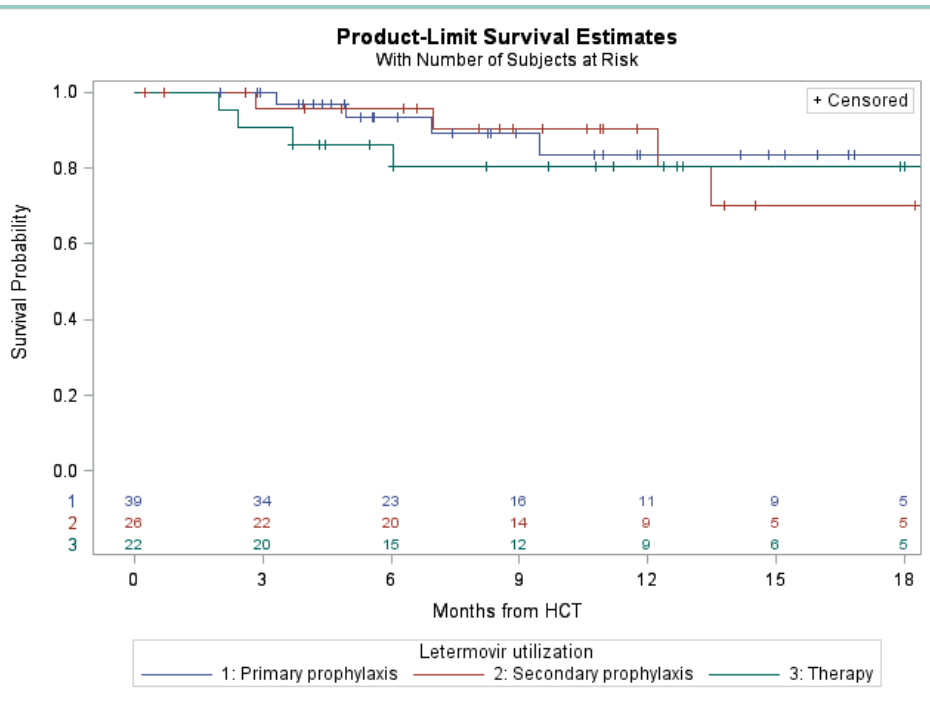
1 pre-emptive; 2 polmonite da CMV resistente

*Submitted paper*

Start of treatment, day post-transplant	49.5 (-19-211)
Duration of treatment (days), median (range)	40 (7-158)
CMV replication at the start of treatment (copies IU/ml), median (range)	3669 (143-197000)
CMV replication during treatment – maximum value (copies IU/ml), median (range)	1233 (35-237000)
CMV replication at the end of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-35200)
CMV R/D, n (%)	
-/+	0
+/-	8
+/+	14
Treatment outcome:	
• Resolution	19 (86.4) ¶
• Progression	3 (13.6) ±
Reactivation after letermovir interruption (19 pts who responded to letermovir and completed the treatment)	
• Asymptomatic reactivation	4 ¶
• CMV disease	0
• No reactivation	15

## Outcome

- 0 interruzione farmaco per tossicità
  - 8 eventi avversi grado II e 1 grado III (5 nausea/vomito)
- 
- follow-up mediano **10.7 mesi** (8.2-11.8)
  - pOS 6-mesi **93.5%, 95.7%** e **86.4** nei gruppi di profilassi primaria, secondaria e terapia
- 
- 12 pazienti deceduti alla fine del follow-up (5 relapse; 7 decessi trapianto-relati di cui 2 decessi causati da polmonite da CMV resistente al trattamento)



## Conclusioni

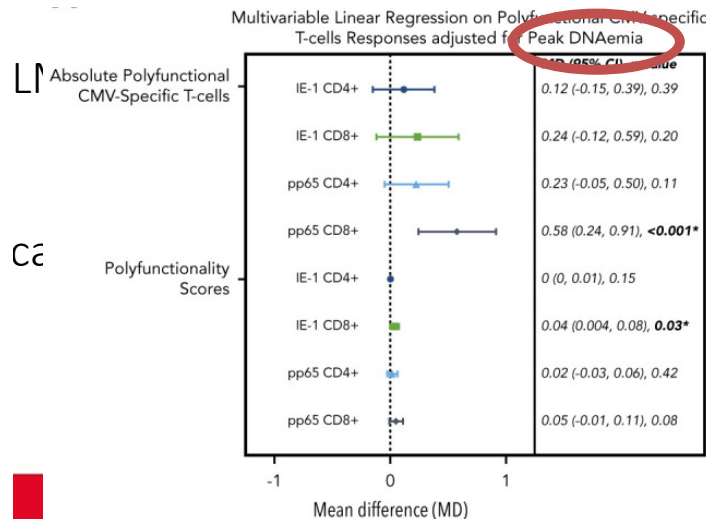
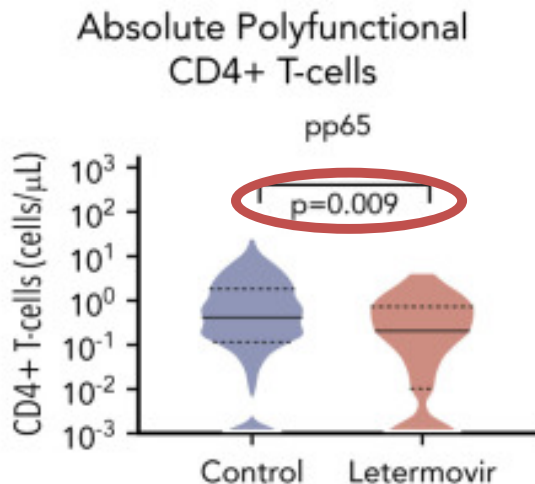
- conferma di sicurezza e tollerabilità in pazienti pediatrici
- da definire la dose giornaliera in base al peso (<18 kg; 18-30 kg; > 30 kg)
- conferma dell'efficacia nel prevenire infezioni clinicamente significative da CMV in profilassi primaria e secondaria
- da approfondire in futuro i risultati come terapia anti-CMV



NCT03940586

## Direzioni future

- durata della profilassi (estensione da 100 a 200 giorni post-TCSE?) NCT03930615
- studio delle resistenze virali di CMV soprattutto nei pazienti selezionati candidabili a terapia con LMV



CMV-specifica post-



**Federica Galaverna**  
Daniele Zama

**Prof. Franco Locatelli**  
Daria Pagliara

**Simone Cesaro**  
Gloria Tridello

## **Gruppo di Lavoro Infezioni AIEOP**

Riccardo Masetti  
Elena Soncini  
Rossella Mura  
Federica Barzaghi  
Antonella Colombini

Giulia Prunotto  
Maria Rosaria D'Amico  
Elisabetta Calore  
Alessandra Biffi  
Katia Perruccio

Pietro Gasperini  
Chiara Oltolini  
Francesco Quagliarella  
Alice Giacomazzi