

Akute myeloische Leukämie

Neue Strategien für Erkrankte mit FLT3-ITD-Mutation

Eine Erhaltungstherapie mit Gilteritinib verbessert das Outcome von Patienten mit einer FLT3-ITD-positiven akuten myeloischen Leukämie. Neu diagnostizierte Erkrankte scheinen von einer Zugabe des neuen Typ-2-FLT3-Hemmers Quizartinib zu profitieren.

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine interne Tandemduplikationsmutation von FLT3 (FLT3-ITD) tragen, haben ein hohes Rückfallrisiko und erhalten in der Regel eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT). «Die gängige Praxis, bei diesen Patientinnen und Patienten nach der Transplantation eine Erhaltungstherapie mit einem FLT3-Inhibitor durchzuführen, beruht auf den Resultaten randomisierter Studien mit Sorafenib, deren breite Anwendbarkeit fraglich ist», erklärte Mark Levis, M.D. / Ph.D., Baltimore/USA. In der als Late-Breaker vorgestellten MORPHO-Studie untersuchten sie daher, ob FLT3-ITD mutierte AML-Erkrankte von einer Erhaltungstherapie mit Gilteritinib (120 mg für 24 Monate) profitieren und ob die minimale Resterkrankung (MRD) für die Entscheidung für bzw. gegen Gilteritinib genutzt werden könnte (1).

Signifikanz knapp verfehlt

Die Analyse ergab schliesslich, dass Gilteritinib das rezidivfreie Überleben (RFS) nach allo-SCT deutlich verbesserte (primärer Endpunkt, 2-Jahres-RFS: 77,2 vs. 69,9%). Eine Signifikanz wurde knapp verfehlt ($p = 0,0518$). Patienten mit nachweisbarer MRD direkt vor oder nach der Transplantation profitierten jedoch mehr von der Gilteritinib-Erhaltungstherapie. Die

Behandlung mit Gilteritinib war mit einer höheren Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen assoziiert, einschliesslich Myelosuppression und chronischer Graft-versus-Host-Disease. Dosisunterbrechungen und Dosisreduktionen waren in der Gilteritinib-Gruppe häufiger. «Erkrankte mit einer nachweisbaren minimalen Resterkrankung vor oder nach der Transplantation sollten standardmässig eine Post-Transplant-Erhaltungstherapie mit Gilteritinib bekommen», schloss Levis.

Post-hoc Analyse der Studie QuANTUM FIRST

Die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie QuANTUM FIRST zeigte, dass die Zugabe des neuen Typ-2-FLT3-Hemmers Quizartinib (Quiz) zur Standardchemotherapie und Konsolidierung mit oder ohne allo-SCT, gefolgt von einer Quizartinib-Monotherapie über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren, zu einer Verbesserung des OS bei Erwachsenen mit FLT3-ITD-positiver neu diagnostizierter AML führte (Hazard Ratio [HR]: 0,78; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,62–0,98, $p = 0,032$) (2). Am Kongress wurde nun eine Post-hoc-Analyse zu den Auswirkungen einer allo-SCT in der ersten Remission (CR1) sowie einer MRD vor der Transplantation auf das OS vorgestellt (3).

Dabei wurde festgestellt, dass Patienten, die Quiz erhalten hatten, ein längeres OS aufwiesen als die Teilnehmer der Plazebogruppe, unabhängig von einer allo-SCT in der CR1. Quiz-behandelte Studienteilnehmer, die in der CR1 transplantiert wurden, hatten ein längeres OS als Teilnehmer der Plazebogruppe, ohne Einfluss des MRD-Status vor der allo-SCT.

Auch Erkrankte mit FLT3-ITD-Wildtyp profitieren

Montesinos et al. haben in der Studie QUIWI Quiz bei neudiagnostizierten FLT3-ITD-Wildtyp-Erkrankten eingesetzt (siehe Abbildung) (4). Beim Daten-Cut-off (Februar 2023) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 17 Monate. Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) betrug 16,6 Monate mit Quiz gegenüber 10,6 Monaten mit Plazebo (HR: 0,729; 95%-KI: 0,522–1,018; $p = 0,062$). Das mediane OS wurde mit Quiz nicht erreicht und lag unter Plazebo bei 15 Monaten (HR: 0,558; 95%-KI: 0,373–0,834; $p = 0,004$). Diese präliminären Resultate legen nahe, dass die Zugabe von Quiz zur Standardinduktions- und -konsolidierungstherapie sowie eine Quiz-Erhaltungstherapie für bis zu 12 Zyklen das OS bei neu diagnostizierter FLT3-ITD-Wildtyp-AML zu verlängern vermag. Die Resultate der finalen Analyse mit einem längeren Follow-up sollen Ende 2023 vorliegen. ■

Therese Schwender

Referenzen

- Levis M et al.: BMT-CTN 1506 (MORPHO): a randomized trial of the FLT3 inhibitor Gilteritinib as post-transplant maintenance for FLT3-ITD AML. EHA 2023, LB2711.
- Erba HP et al.: Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-FIRST): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1571-1583.
- Schlenk R et al.: Impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission plus FLT3 inhibition with quizartinib in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD: results from QuANTUM FIRST. EHA 2023, S137.
- Montesinos P et al.: Preliminary results of QUIWI: a double blinded, randomized clinical trial comparing standard chemotherapy plus quizartinib versus Plazebo in adult patients with newly diagnosed FLT3-ITD wildtype AML. EHA 2023, S130.

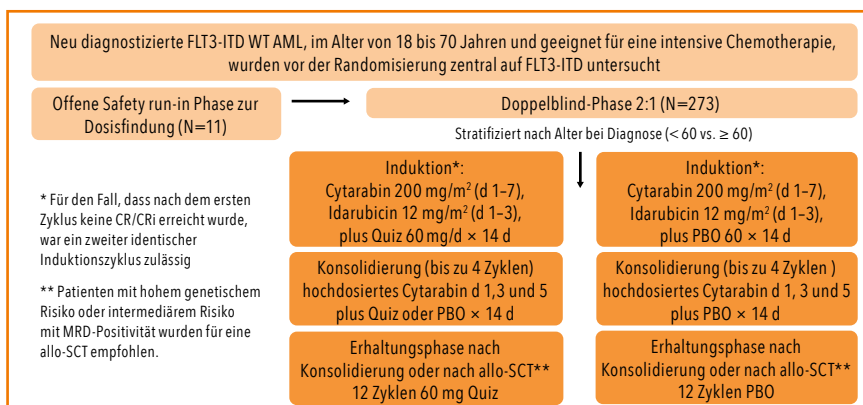


Abbildung: Design der QUIWI-Studie (nach 4); SCT: Stammzelltransplantation, PBO: Plazebo.