

19. April 2018

FLT3-mutierte AML: Mit Midostaurin erstmals zielgerichtet die Prognose verbessern

Für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und aktivierender FLT3-Mutation gibt es nun erstmals eine zielgerichtete Option für Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie. Experten betonten den Stellenwert molekularer Tests zu Therapiebeginn.

Mit der Aktualisierung der AML-Leitlinien des European LeukemiaNet im letzten Jahr wurden zur Risikostratifizierung neue molekulare Marker wie die FLT3-Mutation aufgenommen, berichtete Prof. Dr. Lars Bullinger, Berlin. FLT3 ist bei etwa einem Drittel der AML-Patienten mutiert: Ein Viertel entfällt auf Punktmutationen in der Tyrosinkinase-Domäne, mit noch ungenau definiertem prognostischen Einfluss, so Bullinger. Bei den anderen 3 Vierteln liegt eine FLT3-Mutation mit internen Tandemduplikationen in der Juxtamembran-Domäne (ITD-Mutation) vor. Betroffene Patienten haben eine schlechtere Prognose im Vergleich zur AML-Gesamtpopulation – je höher die FLT3-ITD-Allellast im Verhältnis zu Wildtyp-FLT3, desto geringer die Überlebensraten.

Zugelassen ist Midostaurin (Rydapt®) zur Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie bei FLT3-positiver AML, berichtete Bullinger: „Damit haben wir endlich eine zielgerichtete Therapie anzubieten.“ Während der Induktion und Konsolidierung wird Midostaurin mit einer Standard-Chemotherapie kombiniert. Grundlage für die Zulassung sind die Ergebnisse der RATIFY-Studie (1) bei über 700 Patienten mit neu diagnostizierter AML und aktivierender FLT3-Mutation. Diese erhielten entweder Midostaurin kombiniert mit Daunorubicin/Cytarabin zur Induktion, gefolgt von Midostaurin in Kombination mit einer Cytarabin-Hochdosis-Chemotherapie und einer Midostaurin-Erhaltungstherapie oder das gleiche Schema mit einem Placebo.

Im Midostaurin-Arm wurde ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 74,7 Monaten erreicht im Vergleich zu 25,6 Monaten im Placebo-Arm (HR=0,78; 95%-KI: 0,63-0,96; p=0,009). „Dies war erstmals seit 30 Jahren ein Effekt auf das Gesamtüberleben in einer Phase-III-Studie“, so Bullinger. Mit dem Präparat steige die Relevanz für eine frühzeitige Diagnose des AML-Mutationsstatus. Insgesamt war die Rate schwerer nicht-hämatologischer Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) ähnlich – am häufigsten in beiden Armen waren febrile Neutropenien, Infektionen und Lymphopenien.

Zulassung auch bei fortgeschrittener Mastozytose

Darüber hinaus ist Midostaurin bei 3 Formen der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose zugelassen, die sich durch eine besonders schlechte Prognose auszeichnen, berichtete Prof. Dr. Andreas Reiter, Mannheim. Indiziert ist das Präparat bei der fortgeschrittenen systemischen

Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, der aggressiven systemischen Mastozytose und der Mastzellleukämie. „Bisher gab es für die fortgeschrittene Mastozytose kein zugelassenes Medikament“, so Reiter.

Jochen Schlabing

Quelle: Pressekonferenz „Rydapt® (Midostaurin) – Erste Erfahrungen aus der Praxis“, DKK, 22.02.2018, Berlin;

Veranstalter: Novartis Oncology

Literatur:

(1) Stone RM et al. NEJM 2017; 377:454-464.