

12. Februar 2019

---

## FLT3-mutierte AML: Patienten profitieren von Midostaurin und Quizartinib

**Mit der europäischen Zulassung des Rezeptortyrosinkinase (RTK)-Inhibitors Midostaurin steht Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation nun das erste Medikament für die zielgerichtete Therapie in allen 3 Phasen (Induktion, Erhaltung und Konsolidierung) zur Verfügung. Die randomisierte multizentrische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie RATIFY belegt, dass FLT3-mutierte AML-Patienten in der Erstlinientherapie von einer RTK-Inhibition durch Midostaurin zusätzlich zur Chemotherapie profitieren (1). RTK-Inhibitoren der 2. Generation, wie Quizartinib, Crenolanib und Gilteritinib, wirken selektiver, sind sehr potent und zielen spezifisch auf FLT3 ab, berichtete Prof. Dr. Lars Bullinger, Berlin.**

„Die vielen spannenden diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen der letzten Jahre haben bisher noch nicht zu einer verbesserten AML-Therapie oder zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten geführt. Aus diesem Grund ist die AML leider noch immer sehr schwierig zu behandeln“, erklärte Bullinger. Neue Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren, wie das Next Generation Sequencing (NGS), finden für fast jeden einzelnen Patienten ein individuelles Mutationsmuster. „Dies ist sicher auch einer der Gründe, wieso wir die Erkrankung immer noch schlecht therapieren können“, so Bullinger. „Da derzeit trotz intensivster Bemühungen, inklusive allogener Knochenmarkstransplantationskonzepte, bei jüngeren Patienten gerade mal die Hälfte langfristig geheilt werden kann, brauchen wir dringend neue Ansätze, um die Therapie der AML zu verbessern“, fügte Bullinger hinzu.

Die FLT3-RTK wird häufiger von jüngeren Patienten exprimiert, ist jedoch auch bei älteren Patienten mit einer schlechten Prognose assoziiert. Je früher die molekulare Identifizierung dieser Treibermutationen erfolgt, desto zielgerichteter kann behandelt werden und desto besser ist das Ergebnis für den Patienten, erläuterte Bullinger. Midostaurin bindet an die katalytische Domäne von FLT3 und anderen Proteinkinasen und hemmt dadurch mitogene Signalwege.

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RATIFY wurde Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie aus Cytarabin + Daunorubicin bei neu diagnostizierten AML-Patienten (n=717; Alter 18-60 Jahre) untersucht (1). Nach 4 Jahren verlängerte sich das OS, der primäre Endpunkt der Studie, auf 51% unter der Midostaurin-Behandlung im Gegensatz zu 44% unter Placebo (HR=0,78; 95%-KI: 0,63-0,96; p=0,009). Ein konsistenter Effekt von Midostaurin auf das OS konnte über alle FLT3-Subtypen hinweg beobachtet werden. Midostaurin-behandelte Patienten, die nach dem Erreichen einer kompletten Remission einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen wurden, hatten insgesamt den größten Überlebensvorteil, erklärte Bullinger. Das Nebenwirkungsprofil zeigte lediglich bei Hautausschlägen signifikant höhere Werte unter Midostaurin als unter der Chemotherapie allein. „Mit der Zulassung von Midostaurin verfügen wir über die erste zielgerichtete Therapie, um FLT3-positive AML-Patienten in gute Remissionen und ein langfristig leukämiefreies Überleben bringen zu können“, fasste Bullinger zusammen.

Die randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie QuANTUM-R mit neu diagnostizierten FLT3-mutierten (Interne-Tandem-Duplikationen) AML-Patienten fand unter Quizartinib-Monotherapie eine signifikante Verlängerung des OS im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie (HR=0,76; 95%-KI: 0,58-0,98; p=0,0177) (2). Die Ansprechraten

lagen bei 69%. Nach der Behandlung mit dem RTK-Inhibitor konnten vergleichsweise mehr Patienten einer Stammzelltransplantation zugeführt werden.

„Es ist entscheidend, dass wir zielgerichtet angehbare Mutationen schon bei der Diagnosestellung der Patienten erkennen, sodass bereits im Rahmen der Induktionstherapie eine zielgerichtete Behandlung erfolgen kann“, fasste Bullinger zusammen.

*Dr. Marion Adam*

*Quelle: Presse-Webcast „Diagnose und Therapie der FLT3-mutierten AML“, 29.01.2019; Veranstalter: Novartis*

#### *Literatur:*

*(1) Stone RM et al. N Engl J Med 2017;377:354-64.*

*(2) Cortes J et al. EHA 2018, Abstract LB2600.*