

Kinder mit hohem Risiko identifizieren

Neue AML-Risikodefinition hat Kinderleben gerettet

Die AML-Risikodefinition der AML-BFM-Studiengruppe von 2012 zeigt Wirkung. Zwischen 1987 und 2012 verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML) immer weiter. Allerdings blieb die Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) hinter dieser Entwicklung zurück [Rasche M et al. *Leukemia*. 2018;32(10):2167-77]. Der OS-Vorteil wurde also vor allem durch eine verbesserte Salvage-Therapie, u.a. mit einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT), erreicht. Das zeigte, dass Kinder identifiziert werden müssen, die schon in erster Linie von einer alloSCT profitieren, erläuterte Dirk Reinhardt, Essen.

2012 wurde deshalb von der AML-BFM-Studiengruppe eine neue Patientengruppe mit sehr hohem genetischem Risiko definiert, die in der ersten Komplettremission (CR1) eine alloSCT erhalten sollte. Nach einer Registerstudie mit 1.120 pädiatrischen Patienten konnte das EFS für diese Patienten von 36 % vor 2012 auf 61 % nach 2012 verbessert werden. Diese Verbesserung entsprach der Entwicklung der OS-Rate von 56 % vor 2012 auf 76 % danach. Dabei nahm die Rate der alloSCT in CR1 deutlich zu, die Zahl in CR2 aber soweit ab, dass insgesamt die alloSCT-Rate nicht zunahm.

Friederike Klein

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII, 24. bis 27. Februar 2019 in München

Typ-1-Kinasen weniger selektiv und weniger potent, erläuterte Mark J. Levis Baltimore, MD/USA. FLT3-Inhibitoren vom Typ 2 binden den FLT3-Rezeptor in der inaktiven Konformation neben der ATP-Bindungsdomäne. Aufgrund dieser Bindungsaffinität verhindern Typ-2-FLT3-Inhibitoren die Aktivität von ITD-Mutationen, zielen jedoch nicht auf TKD-Mutationen ab.

Charakteristika der „neuen“ FLT3-Inhibitoren

Crenolanib ist ein starker Typ-1-Inhibitor, der gegen FLT3-ITD und FLT3-D835-Mutationen gerichtet ist. Wie Levis ausführte, liegen bisher lediglich Abstracts zur Wirksamkeit bei Patienten mit refraktärer/rezidivierender AML (r/r AML) vor, so wurde en erste Daten zu Crenolanib von Jorge E. Cortes, Houston, TX/USA, auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 präsentiert [Cortes JE et al. *ASCO*. 2016; Abstr 7008]. Je nach Patientencharakteristika wurden in einer Phase-II-Studie Komplettremissionen, meist mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR/CRi) bei bis zu 39% der

Patienten erzielt. Die Substanz wird derzeit in einer Phase-III-Studie geprüft (NCT 03258931).

Quizartinib ist der stärkste und selektivste FLT3-Inhibitoren, den wir derzeit zur Verfügung haben, meinte Levis. Es handelt sich um einen Typ-2-Inhibitor, der auch Aktivität gegen c-Kit zeigt, was zu einer Myelosuppression und damit Problemen in der Verträglichkeit führen kann. Auch Resistenzen, die durch Punktmutationen im FLT3-Gen vermittelt werden, können unter Quizartinib auftreten. Überzeugend waren die Überlebensdaten der Phase-III-Studie QuANTUM-R, die beim Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) 2018 vorgestellt wurden [Cortes JE et al. *EHA*. 2018; Abstr LBA2600]. Quizartinib wurde bei 367 Patienten mit FLT3-ITD-AML gegen eine Salvage-Chemotherapie geprüft. Das mediane OS nach medianem Follow-Up von 23,5 Monaten betrug im Quizartinib-Arm 6,2 Monate verglichen mit 4,7 Monaten unter Salvage Chemotherapie (Hazard Ratio 0,76; 95%-Konfidenzintervall 0,58-0,98; einseitiger p-Wert = 0,0177). Am häufigsten war ein Ansprechen der Patienten in Form einer CRi. Zurzeit befindet sich Quizartinib u. a. in den USA und der EU in beschleunigten Zulassungsprozessen für die r/r AML. Der Wirkstoff wird auch in einer globalen Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-mutierter AML geprüft (QuANTUM-First).

Gilteritinib ist aktiv gegen TKD-Mutationen, die zu Resistenzen gegenüber Quizartinib und Sorafenib führen. In der Phase-I/II-Dosiseskalationsstudie CHRYSALIS mit 252 Patienten mit r/r AML führte die Behandlung mit Gilteritinib zu guten Ansprech- und Remissionsraten. Wie Levis schilderte, kam eine Interimsanalyse der ADMIRAL-Studie, in der 371 Patienten mit r/r FLT3-mutierter AML im Verhältnis 2:1 auf Gilteritinib oder eine Salvage-Chemotherapie randomisiert worden waren, auf Komplettremissionen (CR/CRi) bei 21,0% der Patienten. Diese führte zur Zulassung von Gilteritinib durch die FDA.

FF-10101 besitzt durch eine kovalente Bindung an den C695-Rest eine selektive und starke inhibitorische Aktivität gegen FLT3. Die Substanz FF-10101 zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen AML-Zellen mit FLT3-Mutationen, einschließlich Quizartinib-resistenter Mutationen. Mit diesen ersten Resultaten steht die Substanz laut Levi auf „Stand-by“.

Carola Göring

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII vom 24. bis 27. Februar 2019 in München

Frühere Blinatumomab-Immuntherapie ist effektiver

Blinatumomab (Blina) wurde zunächst zugelassen zur Therapie von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Jetzt gibt es neues im Kontext der MRD(-Negativität).

In der Zulassungsstudie TOWER waren viele Patienten in einer späten Therapielinie. Entsprechend fiel der Überlebensvorteil mit 7,7 Monaten gegenüber dem Chemotherapiearm mit 4,0 Monaten zwar signifikant ($p = 0,01$), aber absolut doch relativ gering aus

[Kantarjian H et al. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-47]. „Eine Monotherapie in der Salvage-Situation ist nicht das optimale Setting“, betonte Nicola Gökbüget, Frankfurt. Inzwischen ist Blina auch zur Therapie der B-Vorläuferzell-ALL bei noch vorhandener minimaler Resterkrankung (MRD) in erster oder zweiter hämatologischer Komplettremission (CR) zugelassen. Eine MRD bei hämatologischer CR nach Standardinduktion und Konsolidierung ist mit einem relativ kurzen rezidivfreien Überleben (RFS) und Gesamtüberleben (OS) assoziiert und die Prognose ist umso schlechter, je höher das MRD-Level ist [Gökbüget N et al. *Hematology*. 2019; 24(1):337-48]. Die Patienten mit einer MRD in erster