

## MRD-Positive AML-Kranke profitieren von der Erhaltungstherapie

Bei akuter myeloischer Leukämie mit internen Tandemduplikationen (ITD) im FLT3 („fms-like tyrosine kinase 3“)-Protoonkogen (FLT3-ITD-AML) besteht für die Betroffenen ein hohes Rezidivrisiko. In der Regel werden sie routinemäßig einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) zugeführt und erhalten im Anschluss daran eine Erhaltungstherapie mit FLT3-Inhibitoren, um das Rezidivrisiko zu senken.

Gilteritinib ist ein oraler FLT3-Inhibitor, der zurzeit als Monotherapie für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären (r/r) AML mit FLT3-Mutation bei Erwachsenen zugelassen ist. In der Phase-III-Studie MORPHO wurde nun geprüft, ob eine 24-monatige Erhaltungstherapie mit Gilteritinib das rezidivfreie Überleben (RFS) bei Betroffenen mit FLT3-ITD-AML, die in erster Remission transplantiert wurden, im Vergleich zu Placebo verbessert. Analysiert wurde zudem, ob die MRD („minimal residual disease“) ein geeigneter Biomarker ist, um Patientinnen und Patienten für die Therapie mit Gilteritinib auszuwählen [Levis MJ et al. EHA. 2023; Abstr LB2711]. In der Analyse der Intention-to-Treat-Population erwies sich das RFS im Gilteritinib-Arm gegenüber Placebo zwar als numerisch, nicht jedoch als statistisch signifikant überlegen (Hazard Ratio [HR] 0,679; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,459–1,005;  $p = 0,0518$ ). Damit hat die Studie ihren primären Endpunkt nicht erreicht. Das Gesamtüberleben war in den beiden Behandlungsarmen mit einer HR von 0,846 vergleichbar (95 %-KI 0,554–1,293;  $p = 0,4394$ ). Interessant war jedoch, wie Studienleiter Mark J. Levis, Baltimore, MD/USA, berichtete, dass sich der MRD-Status vor und nach der HSCT als prädiktiv für den Therapieerfolg mit Gilteritinib erwies: „In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse profitierten Patientinnen und Patienten, die vor und oder nach der HSCT MRD-positiv waren, stärker von der Gilteritinib-Behandlung als diejenigen, die eine MRD-Negativität erreicht hatten“, so der Hämatologe. Zu den mit der Gilteritinib-Erhaltungstherapie assoziierten unerwünschten Ereignissen zählten Myelosuppression und eine erhöhte Inzidenz an chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung. Levis schlussfolgerte aus den Studiendaten, dass die Erhaltungstherapie mit Gilteritinib für Erkrankte mit FLT3-ITD AML, bei denen vor oder nach der HSCT eine MRD-Positivität festgestellt wird, einen klaren Nutzen hat und deshalb als Behandlungsstandard eingesetzt werden sollte. „Wichtig ist dabei ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement, um Therapieabbrüche zu verhindern“, so Levis.

*Silke Wedekind*

Bericht vom EHA 2023 Hybrid Congress, der vom 8. bis 11. Juni in Frankfurt am Main und virtuell stattfand

Bericht vom EHA 2023 Hybrid Congress, der vom 8. bis 11. Juni in Frankfurt am Main und virtuell stattfand

## CLL14-Studie: noch fünf Jahre nach Therapiestopp progressionsfrei

Das aktuelle Update der CLL14-Studie unterstreicht die Effektivität von Venetoclax/Obinutuzumab bei der Therapie von Erkrankten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Komorbiditäten. Mehr als die Hälfte der Teilnehmenden war sechs Jahre nach Studienstart bzw. fünf Jahre nach Therapiestopp progressionsfrei.

In der CLL14-Studie wurde die einjährige Gabe von Venetoclax/Obinutuzumab (Ven/Obi) gegen Chlorambucil/Obinutuzumab (Clb/Obi; zu Studienbeginn Standard für ältere, unfitte CLL-Kranke) bei 432 Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter CLL und Begleiterkrankungen geprüft, die im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert wurden.

Nun wurden Langzeitdaten nach einer medianen Beobachtungsdauer von 76,4 Monaten vorgestellt [Al-Sawaf O et al. EHA. 2023; Abstr S145]. Wie bei vielen anderen Studien mit zeitlich begrenzten Regimen gab es auch in CLL14 mit der längeren Nachbeobachtung fast keine Post-Therapie-Toxizitäten mehr – das galt sowohl für den Prüfarm als auch für die Kontrolle, erklärte Othman Al-Sawaf, Köln, der die Studie präsentierte. „Das hebt den Vorteil der Möglichkeit eines Therapiestopps nach einer bestimmten Zeit hervor, um Toxizitäten zu vermeiden“, so Al-Sawaf. Sekundäre Malignitäten traten mit 31 versus 20 Ereignissen unter

Ven/Obi numerisch etwas häufiger auf als unter Clb/Obi, der Unterschied fiel aber statistisch nicht signifikant aus. Auch nach sechs Jahren war mehr als die Hälfte der Teilnehmenden aus dem Prüfarm noch in Remission, mit einer Rate für das progressionsfreie Überleben (PFS) von 53,1 % (vs. 21,7 % unter Clb/Obi) und einem medianen PFS von 76,2 Monaten (vs. 36,4 Monate). Bei Hochrisiko-CLL (TP53-Aberration) war die Prognose etwas schlechter (medianes PFS: 51,9 vs. 20,8 Monate). Ein unmutierter IGVH-Status war ebenfalls mit einem kürzeren medianen PFS assoziiert und erwies sich, neben der Lymphknotengröße und TP53-Aberrationen, in der aktuellen Multivariatanalyse als unabhängiger prognostischer Faktor für die Wirksamkeit von Ven/Obi.

Die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie war im Prüfarm auch in der aktuellen Analyse noch nicht erreicht (vs. 52,9 Monate). Als nächste Therapie erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine zielgerichtete Behandlung mit einem BTK-Inhibitor (59 vs. 53,4 %). Immerhin noch 23,1 versus 30,1 % erhielten eine Chemotherapie/Chemoimmuntherapie als Zweitlinienbehandlung. „Das würden wir heute nicht mehr notwendigerweise als Standard-of-care bezeichnen“, betonte Al-Sawaf. Geschuldet sei dies der Tatsache, dass noch nicht überall Zugang zu State-of-the-Art-Therapien gegeben sei. *Miriam Sonnet*

Bericht vom EHA 2023 Hybrid Congress, der vom 8. bis 11. Juni in Frankfurt am Main und virtuell stattfand