

Pembrolizumab als Erstlinientherapie beim metastasierten MSI-H/dMMR Darmkrebs

Datum: 27.10.2022

Original Titel:

KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer

Kurz & fundiert

- Wissenschaftler verglichen Pembrolizumab mit einem 5- Fluorouracil-basierten Chemotherapie-Regime +/- Bevacizumab oder Cetuximab als Erstlinientherapie bei metastasiertem MSI-H/dMMR Darmkrebs
- Pembrolizumab zeigte gegenüber der Chemotherapie folgende Vorteile:
 - längeres progressionsfreies Überleben
 - weniger schwerwiegende Nebenwirkungen

Wissenschaftler untersuchten in einer Phase-III-Studie, ob sich eine Immuntherapie mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit einem metastasierten MSI-H/dMMR Darmkrebs eignet. Im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab führte Pembrolizumab zu einem längeren progressionsfreien Überleben und weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Pembrolizumab ist ein monoklonaler PD1-Antikörper, welcher bereits für mehrere Krebsarten zugelassen ist. Ein internationales Forscherteam untersuchte, ob sich Pembrolizumab auch bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs mit hochgradiger Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) als Erstlinientherapie eignet, indem sie Pembrolizumab als Monotherapie direkt mit einer Chemotherapie verglichen.

Patienten mit metastasiertem MSI-H/dMMR Darmkrebs bekamen entweder Pembrolizumab oder eine Chemotherapie

An der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie nahmen 307 Patienten mit bisher unbehandeltem metastasiertem MSI-H/dMMR Darmkrebs teil. Die Zuteilung in eine von zwei Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert (1:1). Während die eine Gruppe alle drei Wochen 200 mg Pembrolizumab als Monotherapie (n=153) bekam, erhielt die andere Gruppe stattdessen alle zwei Wochen eine 5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab (n=143). Patienten in der Chemotherapie-Gruppe hatten die Möglichkeit, Pembrolizumab zu erhalten, wenn die Erkrankung weiter fortschritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST 1.1 definierten, vom Prüfarzt ermittelten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 35 Behandlungen fortgeführt. Die primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (mittels BICR gemäß RECIST 1.1 bewertet) und das Gesamtüberleben.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Pembrolizumab

Nach einem medianen Follow-Up von 32,4 Monaten (von der Randomisierung bis zum *data cut off*) kamen die Wissenschaftler zu folgenden Ergebnissen: Pembrolizumab war der Chemotherapie im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben signifikant überlegen (Median, 16,5 Monate vs. 8,2 Monate; HR: 0,60; 95 % KI: 0,45-0,80; $p=0,0002$). Während des Studienzeitraums bis zum *data cut off* verstarben insgesamt 56 Patienten der Pembrolizumab-Gruppe und 69 Patienten der Chemotherapie-Gruppe.

Langanhaltendes Ansprechen auf Pembrolizumab

Als sekundären Endpunkt betrachteten die Wissenschaftler das objektive Therapieansprechen (vollständiges und partielles Ansprechen). Während auf die Therapie mit Pembrolizumab 43,8 % der Patienten ansprachen (teilweise oder komplett), zeigten bei der Chemotherapie-Gruppe 33,1% der Patienten ein Therapieansprechen. Desweiteren untersuchten die Wissenschaftler die Dauer des Therapieansprechens (explorativer Endpunkt). Von den Patienten, die auf die Therapie ansprachen, sprachen 83 % der Patienten der Pembrolizumab-Gruppe auch nach 24 Monaten noch auf die Behandlung an. Bei der Chemotherapie-Gruppe war dies bei 35 % der Patienten der Fall.

Weniger Nebenwirkungen unter Pembrolizumab

Schwerwiegende therapiebezogene unerwünschte Ereignisse ($\geq$ Grad 3), die auf die Therapie zurückzuführen waren, traten bei Patienten mit Pembrolizumab mit 22 % weniger häufig auf als bei Patienten unter Chemotherapie (66 %).

Als Erstlinientherapie bei einem metastasierten MSI-H/dMMR-Darmkrebs zeigte Pembrolizumab Vorteile gegenüber einer 5-Fluorouracil-basierten Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Das äußerte sich durch ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und weniger schwerwiegende Nebenwirkungen bei Therapie mit Pembrolizumab. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Pembrolizumab von der Europäischen Kommission als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von metastasiertem MSI-H/dMMR Darmkrebs bei Erwachsenen zugelassen.

Dieser Text wurde in Kooperation mit Merck Sharp & Dohme GmbH erstellt.

Referenzen:

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544. Not free