

Zanzalintinib-Atezolizumab verbessert Überleben bei refraktärem Darmkrebs

Datum: 13.02.2026

Original Titel:

Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial

Kurz & fundiert

- 901 Patienten mit refraktärem, metastasiertem Darmkrebs ohne MSI-H oder dMMR erhielten entweder Zanzalintinib + Atezolizumab oder Regorafenib
- Zanzalintinib-Atezolizumab war mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert als Regorafenib
- Unter Zanzalintinib-Atezolizumab traten häufiger schwere unerwünschte Ereignisse auf

MedWiss - Wissenschaftler stellten in einer randomisierten Phase-3-Studie fest, dass Zanzalintinib-Atezolizumab im Vergleich zu Regorafenib das Gesamtüberleben von Patienten mit refraktärem, metastasiertem Darmkrebs ohne MSI-H oder dMMR verlängerte. Allerdings ging die Kombinationstherapie häufiger mit schweren unerwünschten Ereignissen einher.

Wenn ein metastasierter Darmkrebs trotz Standardtherapie weiter fortschreitet, sind neue Behandlungsoptionen gefragt. Eine solche Option bietet der Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib, der für die Behandlung eines metastasierten Darmkrebses nach Scheitern anderer Therapien (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie oder Anti-EGFR-Therapie) zugelassen ist. Eine weitere, neue Option, die in einer Phase-1-Studie bereits vielversprechende Ergebnisse geliefert hat, könnte eine Kombination aus dem Tyrosinkinase-Inhibitor Zanzalintinib und dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab darstellen.

Ein internationales Forscherteam mit Beteiligung aus Deutschland führte eine randomisierte, offene Phase-3-Studie in 16 Ländern durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanzalintinib-Atezolizumab mit der von Regorafenib zu vergleichen.

Zanzalintinib-Atezolizumab vs. Regorafenib bei metastasiertem Darmkrebs

An der Studie nahmen 901 Patienten (59 % Männer) mit metastasiertem Darmkrebs teil, die zuvor eine Standardtherapie erhalten hatten und weder eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) noch eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufwiesen. Die Studienteilnehmer wurden unter Berücksichtigung der geografischen Region, des RAS-Status und des Vorhandenseins von

Lebermetastasen nach dem Zufallsprinzip in zwei verschiedenen Gruppen eingeteilt:

1. Orales Zanzalintinib (täglich 100 mg) + intravenöses Atezolizumab (alle 3 Wochen 1 200 mg); 451 Patienten
2. Orales Regorafenib (täglich an den Tagen 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus 160 mg); 450 Patienten

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate (Interquartilbereich, IQR: 14,6 - 21,5). Die Wissenschaftler untersuchten das Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen und speziell der Patienten ohne Lebermetastasen. Zudem wurde die Sicherheit bei allen Patienten bewertet, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Medikamente bekamen.

Randomisierte, offene Phase-3-Studie mit 901 Patienten

Im Vergleich zu Regorafenib ging Zanzalintinib-Atezolizumab mit einem besseren Gesamtüberleben einher (Hazard Ratio, HR: 0,80; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,69 - 0,93; $p = 0,0045$). Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten mit Zanzalintinib-Atezolizumab bei 10,9 Monaten (95 % KI: 9,9 - 12,1) und bei Patienten mit Regorafenib bei 9,4 Monaten (95 % KI: 8,5 - 10,2). Die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens speziell bei Patienten ohne Lebermetastasen zeigte eine Tendenz zugunsten von Zanzalintinib-Atezolizumab, welche jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,79; 95 % KI: 0,61 - 1,03; $p = 0,087$). Das mediane Gesamtüberleben lag bei dieser Subgruppe bei 15,9 Monaten (95 % KI: 13,5 - 17,6) mit Zanzalintinib-Atezolizumab und bei 12,7 Monaten (95 % KI: 10,9 - 15,5) mit Regorafenib.

Besseres Überleben bei Zanzalintinib-Atezolizumab

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), die mit der Behandlung im Zusammenhang standen, traten unter Zanzalintinib-Atezolizumab häufiger auf als unter Regorafenib (60 % vs. 37 %). Bei den Patienten mit Regorafenib kam es zu einem und bei den Patienten mit Zanzalintinib-Atezolizumab zu 5 behandlungsbedingten Todesfällen.

Häufiger schwere unerwünschte Ereignisse mit Zanzalintinib-Atezolizumab

Patienten mit metastasiertem Darmkrebs ohne MSI-H oder dMMR, die bereits die Standardtherapie hinter sich hatten, konnten somit bezüglich des Gesamtüberlebens von der Kombinationstherapie aus Zanzalintinib und Atezolizumab profitieren. Im Vergleich zu Regorafenib traten bei der Therapie mit Zanzalintinib-Atezolizumab jedoch häufiger schwere unerwünschte Ereignisse auf.

Referenzen:

Hecht JR, Park YS, Tabernero J, Lee MA, Lee S, Virgili AC, Van den Eynde M, Fontana E, Fakih M, Asghari G, So J, Stein A, Dubreuil O, Bodnar L, He CS, Wang G, Smith R, Eng C, Saeed A; STELLAR-303 study investigators. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Oct 20:S0140-6736(25)02025-2. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02025-2. Epub ahead of print. PMID: 41130252.