

01. Juni 2020

MSI-H CRC: Pembrolizumab verdoppelt PFS im Vergleich zur Chemotherapie

Eines der Top-Highlights beim virtuellen ASCO-Kongress 2020 (ASCO20 Virtual) war die Vorstellung der Daten der KEYNOTE-177-Studie zum Einsatz einer Erstlinien-Monotherapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität bzw. Mismatch-Repair-Defizienz (MSI-H/dMMR). Wie Prof. Dr. Thierry André, Paris, Frankreich, in der Plenary Session des virtuellen Kongresses berichtete, zeigte sich bei den MSI-H-Tumoren unter dem Einfluss des PD-1-Inhibitors im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei gleichzeitig deutlich überlegenem Sicherheitsprofil (1).

Während CRC-Patienten allgemein kaum von einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren, ist dies bei der Subgruppe der MSI-H-Tumoren anders. Bei diesen Tumoren – etwa 5% aller metastasierten CRC – ist das Reparatursystem für Mutationen defekt. Dies führt zur Bildung von Neoantigenen und damit zu einer erhöhten Immunogenität, die wiederum mit einem besseren Ansprechen auf eine Checkpoint-Inhibition einhergeht. Nachdem bereits Phase-II-Studien wie KEYNOTE-164 Hinweise auf ein hohes und langanhaltendes Ansprechen von MSI-H CRC ergeben hatten (2), wurde mit KEYNOTE-177 die erste Phase-III-Studie aufgelegt, die eine Pembrolizumab-Monotherapie direkt gegen eine Standard-Chemotherapie testet. Darin erhielten 307 behandlungsnaive Patienten mit MSI-H CRC im Stadium IV entweder 200 mg Pembrolizumab i.v. q3w oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (mFOLFOX oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab, jeweils q2w). Koprimäre Studienendpunkte waren das PFS nach RECIST v1.1-Kriterien, ermittelt in einem zentralen Review, sowie das Gesamtüberleben (OS). Die Daten zum ersten primären Endpunkt PFS sowie zu einigen sekundären Endpunkten wurden als Late-Breaking Abstract beim ASCO20 Virtual präsentiert.

Wie André berichtete, betrug das mediane PFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,4 Monaten 16,5 Monate im Pembrolizumab-Arm gegenüber 8,2 Monaten unter der Chemotherapie (HR=0,60; 95%-KI: 0,45-0,80; p=0,0002), entsprechend einer 40%igen Reduktion des Risikos für Progression oder Tod unter dem Einfluss des Checkpoint-Inhibitors. Nach 24 Monaten lebte noch rund die Hälfte der Patienten (48%) der Immuntherapie-Gruppe progressionsfrei, dagegen nur 19% der Patienten im Chemotherapie-Vergleichsarm. Unter dem Einfluss des Checkpoint-Inhibitors zeigten die Patienten auch ein besseres Ansprechen im Vergleich zur Chemotherapie (Gesamtansprechrates (ORR) 43,8% vs. 33,1%, davon 11,1% vs. 3,9% komplette (CR) und 32,7% vs. 29,2% partielle Remissionen (PR)), das darüber hinaus auch länger anhielt. 83% der Patienten, die primär auf Pembrolizumab angesprochen hatten, waren auch nach 2 Jahren noch in Remission im Vergleich zu 35% der Chemotherapie-Responder.

André hob besonders hervor, dass die überlegene Wirksamkeit von Pembrolizumab hinsichtlich des PFS nicht mit einer erhöhten Toxizität erkauft werden musste, sondern – im Gegenteil – mit einem deutlich überlegenem Sicherheitsprofil im Vergleich zur Chemotherapie einherging. Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen ab Schweregrad 3 traten unter Pembrolizumab bei 22% der Patienten auf, unter der Chemotherapie dagegen bei 66%. Das Spektrum der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen unterschied sich: Unter dem Checkpoint-Inhibitor wurden immunvermittelte Nebenwirkungen wie Colitis und Hepatitis häufiger dokumentiert, unter der Standard-Chemotherapie Diarrhoe, Neutropenie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Alopezie und

Neurotoxizität. Neue Sicherheitssignale wurden in keiner der beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

André schließt aus den Daten der „definitiv positiven“ KEYNOTE-177-Studie, dass Pembrolizumab der Chemotherapie im Hinblick auf die progressionsfreie Zeit klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen ist. Er sieht in der Monotherapie mit Pembrolizumab den zukünftigen Behandlungsstandard bei MSI-H metastasierten CRC und sieht die KEYNOTE-177-Studie als wichtigen Baustein auf dem Weg zu einer Biomarker-getriebenen Immuntherapie. Die nächsten Bestrebungen müssten nun dahin gehen, diesen immuntherapeutischen Ansatz in das adjuvante und neoadjuvante Setting zu überführen.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: ASCO20 Virtual

Literatur:

(1) André T et al. Pembrolizumab versus chemotherapy fo Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair deficient metastatic colorectal cancer: the Phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO20 Virtual, [Abstract LBA4](#) und Oral Presentation in der Plenary Session.

(2) Diaz L et al. Pembrolizumab in Microsatellite Instability High Cancers: Updated Analysis of the Phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 Studies. ESMO 2019, Abstract 1174O.