

NIET-GERANDOMISEERDE STUDIE

Pembrolizumab als tweede- of hogere lijns-behandeling van een irresectabel of gemetastaseerd microsatellietinstabiel coloncarcinoom

Inleiding

Tumoren met een *mismatch repair*-deficiëntie (dMMR) hebben als karakteristieke eigenschap hoge microsatelliet-instabiliteit (MSI-H), wat kan leiden tot frequente somatische mutaties en een immuunreactie die beïnvloed kan worden door immuunmodulerende therapieën. Elk jaar wordt in Nederland bij ongeveer 13.000 patiënten de diagnose colorectaal carcinoom (CRC) gesteld. Ongeveer 20 procent van de patiënten heeft stadium IV-ziekte op het moment van diagnose. Uiteindelijk overlijdt ongeveer 40 procent van alle patiënten aan de gevolgen van het CRC. De prevalentie van dMMR bij patiënten met een CRC varieert tussen de 5 en 20 procent, maar is afhankelijk van het stadium en de etniciteit van de onderzochte populatie.

De EMA heeft pembrolizumab, naast de eerdere goedkeuring voor eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom, goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd MSI-H/dMMR colorectaal carcinoom na eerder 5-FU-bevattende systeembehandeling.

In de KEYNOTE-164-studie werd pembrolizumab onderzocht in twee cohorten, bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom en progressie na respectievelijk één of meer (cohort B) of twee of meer (cohort A) lijnen standaard palliatieve chemotherapie.

Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie

Er is een sterke biologische rationale voor het toepassen van immuuntherapie bij patiënten met MSI-H/dMMR-tumoren.

Bij veel tumorsoorten komt MSI-H/dMMR niet vaak voor, wat maakt dat elke tumorspecifieke subgroep te klein is voor een adequate vergelijkende studie. In het geval van het veelvoorkomend colorectaal carcinoom komt een MSI-H/dMMR bij ongeveer 10 procent van de patiënten voor. Na 1 of 2 lijnen palliatieve chemotherapie voor het colorectaal carcinoom zijn er in vele gevallen nog systemische behandelopties en zou een gerandomiseerd onderzoek met een adequate controlegroep een optie moeten zijn voor deze niet zo zeldzame indicatie.

Effectiviteit van de behandeling

Bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd MSI-H/dMMR colorectaal carcinoom, en waarbij patiënten minstens één eerder systemisch 5-FU-bevattende behandeling hebben ontvangen, resulteert behandeling met pembrolizumab in een objectieve responskans (ORR) van 33 procent (95%-BI: 21-46). De gemiddelde responsduur was niet bereikt maar werd geschat op 12 maanden of langer bij 95 procent van de patiënten met respons.

Conclusie

Door het ontbreken van een controlegroep bij een niet-zeldzame indicatie kan de BOM de KEYNOTE-164-studie niet inhoudelijk beoordelen op basis van PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies. ←

De volledige tekst van dit advies is te vinden op nvmo.org/bom.