

02. Mai 2018

## Aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt Dabrafenib und Trametinib beim fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600-Mutation

Seit März 2018 steht die aktualisierte S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ zur Verfügung (1). Zu den wesentlichen Neuerungen der Leitlinie gehören auch Empfehlungen zur Systemtherapie bei Patienten im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) (1). Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>) und Trametinib (Mekinist<sup>®</sup>), die seit April 2017 als erste zielgerichtete Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF\*-V600-Mutation verfügbar ist (2,3), wurde in ein neu ergänztes Kapitel aufgenommen (1).

Das neue Kapitel „Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation“ weist darauf hin, dass etwa 2% bis 4% der NSCLC-Patienten Mutationen der BRAF-Kinase aufweisen, davon etwa die Hälfte eine BRAF-V600-Mutation. Nach der evidenzbasierten Leitlinienempfehlung sollte NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Nachweis dieser Treibermutation eine Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden (Empfehlungsgrad B, Evidenz-Level 2b) (1).

### Umfassende molekularepathologische Testung vor Erstlinientherapie empfohlen

Im Kapitel zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Lungenkarzinoms ist ein neues konsensbasiertes Statement aufgeführt, demzufolge alle nicht-kurativ behandelbaren, nicht-plattenepithelialen NSCLC vor Einleitung einer Erstlinientherapie auf therapierelevante Treibermutationen untersucht werden sollen, (EK, Konsensstärke: 78%). Diese umfassende molekularepathologische Untersuchung des Tumorgewebes soll in zehn Tagen abgeschlossen werden und die folgenden therapierelevanten Biomarker immer abdecken: BRAF-V600- und EGFR\*\*-Mutationen sowie ALK<sup>#</sup>- und ROS1<sup>##</sup>-Translokationen (1).

### Studiendaten untermauern Leitlinienempfehlung für Dabrafenib und Trametinib

Die Empfehlung zur Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib wurde u.a. mit den Daten der Zulassungsstudie BRF113928 (4,5) und einem indirekten Vergleich mit den Ergebnissen einer Monotherapiestudie mit Dabrafenib (6) sowie einer historischen Kohorte mit einer zytostatischen Zweitlinienchemotherapie bei BRAF-mutierten NSCLC-Patienten begründet (1,7). Basierend auf den verfügbaren Studiendaten kommt die Leitliniengruppe zu der Schlussfolgerung, dass die zielgerichtete Systemtherapie bei BRAF-Mutation aufgrund ihrer Wirksamkeit eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600-Mutation darstellt. Demnach könnte die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib der zytostatischen Chemotherapie deutlich überlegen sein (bei fehlendem direkten Vergleich) und sei wirksamer als die Monotherapie mit Dabrafenib (bezogen auf Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben). Auch würden die Studiendaten für eine deutlich bessere Verträglichkeit der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Dabrafenib sprechen (1). Schließlich wird darauf hingewiesen, dass die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib der Zulassung (2,3) entsprechend linienunabhängig eingesetzt werden kann, d.h. sowohl im Rahmen einer Erstliniensystemtherapie (1,5) als auch z.B. Zweitliniensystemtherapie (1,4).

\* BRAF: Rat Fibrosarcoma, Isoform B oder Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B;  
v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1  
\*\* EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor  
# ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastische Lymphomkinase)  
## ROS1: Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase

Quelle: Novartis

### Literatur:

- (1) S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. Online unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>. Letzter Zugriff: 27.03.2018
- (2) Fachinformation Tafinlar<sup>®</sup> 50 mg, 75 mg Hartkapseln.
- (3) Fachinformation Mekinist<sup>®</sup> Filmtabletten.
- (4) Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:984-993.
- (5) Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1307-1316.
- (6) Planchard D, et al. Dabrafenib in BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer: an open-label, single arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:642-650.
- (7) Barlesi F, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387:1415-1426.