

09. November 2018

Neue Real-World-Daten zur Therapie des NSCLC mit BRAF V600-Mutation

In einer nicht adjustierten Analyse einer retrospektiven Chart Review-Studie wurde beobachtet, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit BRAF V600-mutiertem metastasierten NSCLC, die mit einem BRAF-Inhibitor (mit oder ohne MEK-Inhibitor) behandelt wurden, numerisch höher war als bei Patienten, die keine derartige Therapie erhielten (1)*. Zur Behandlung von NSCLC-Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib zugelassen (2,3). Das Leitlinienprogramm Onkologie empfiehlt in seiner aktuellen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom, Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF V600-Mutation eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib anzubieten (4).

Seit April 2017 ist der BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (Mekinist®) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF V600-Mutation (2,3). Lediglich bei 1%-2% der an NSCLC erkrankten Menschen lässt sich diese Mutation nachweisen (4). Entsprechend begrenzt ist der Datensatz zu den klinischen Charakteristika dieser Patientenpopulation in der gegenwärtigen Literatur. Auf dem diesjährigen 43. Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) in München wurden neue Real-World-Daten einer retrospektiven Chart Review-Studie vorgestellt (1). Darin wurden u.a. das Behandlungsmuster und das Gesamtüberleben (OS) – stratifiziert nach der Therapieform – bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IV und einer BRAF V600-Mutation untersucht. Deren Erkrankung war zwischen 2005 und 2016 diagnostiziert worden, d.h. noch vor EU-Zulassung einer Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor in dieser Indikation (1). Der Beobachtungszeitraum betrug ≥ 12 Monate, außer ein Patient verstarb vorzeitig (1). Das Chart Review umfasste 76 Krankenakten. Somit stellt es einen der gegenwärtig größten Datensätze in dieser seltenen Subpopulation von Lungenkrebspatienten dar.

Zwei Drittel sprachen in Zulassungsstudie auf kombinierte BRAF/MEK-Inhibition an

Die BRAF V600-Mutation im Tumorgewebe muss vor dem Einsatz der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Grundlage für die Zulassung der zielgerichteten Kombinationstherapie bilden die Ergebnisse einer nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (5,6). Bei 57 vorbehandelten** NSCLC-Patienten (Stadium IV) mit BRAF V600E-Mutation lag das Gesamtansprechen (ORR; primärer Endpunkt) bei 66,7% unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (95%-KI: 52,9-78,6) (7). Bei 36 therapienaiven NSCLC-Patienten mit BRAF V600E-Mutation lag das Gesamtansprechen unter der Kombinationstherapie bei 64% (95%-KI: 46-79). Vor dem Hintergrund dieser Evidenz macht das Leitlinienprogramm Onkologie darauf aufmerksam, dass die zielgerichtete Systemtherapie aus kombinierter BRAF- und MEK-Inhibition bei NSCLC (Stadium IV) mit einer BRAF V600-Mutation der zytostatischen Chemotherapie deutlich überlegen sein könnte (4). Die Kommission spricht sich in ihrer aktuellen S3-Leitlinie für eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib in der Behandlung von NSCLC-Patienten im Stadium IV mit BRAF V600-Mutation aus (Empfehlungsgrad B; Konsensstärke 100%) (4). Sie empfiehlt zudem, bereits vor Therapiebeginn eine Tumorbioptie mit anschließender molekularpathologischer Untersuchung durchzuführen (4).

Relevant sind gegenwärtig EGFR- und BRAF V600-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen (4).

BRAF-Inhibition in Chart Review-Studie mit numerischem Vorteil**

Die jetzt vorgestellten Ergebnisse des Chart Reviews (1) liefern weitere Hinweise zur Wirksamkeit einer BRAF-Inhibition (in Kombination mit oder ohne MEK-Inhibitor). So lag nach Auswertung aller Patientenakten das mediane OS in der mit BRAF-Inhibitoren (in Kombination mit oder ohne MEK-Inhibitor) behandelten Kohorte bei 23,4 Monaten (95%-KI: 18,5-98,4) (1). Dem gegenüber wies die Population, die nicht mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurde, mit 11,8 Monaten (95%-KI: 4,5-20) ein numerisch kürzeres medianes OS auf (1). In der Gesamtstichprobe lag das mediane OS bei 19,4 Monaten (95%-KI: 13,3-22,8) (1). Die deskriptive, nicht adjustierte OS-Analyse ergab darüber hinaus: Patienten, die mit einem BRAF-Inhibitor (in Kombination mit oder ohne MEK-Inhibitor) behandelt worden waren, wiesen in den verschiedenen Therapielinien eine höhere 3-Jahres-OS-Rate auf als Patienten, die keine derartige Therapie erhalten hatten (1). In der Erstlinie lag sie unter BRAF(± MEK)-Inhibition bei 33,9%, in der Zweitlinie bei 37,5% und in der Drittlinie bei 49,5% (1). Ohne diese Therapie betrug die 3-Jahres-OS-Rate in der Erstlinie 17,1%, in der Zweitlinie 22,9% und in der Drittlinie 9,0% (1).

* Limitationen: ausschließlich hypothesengenerierende, deskriptive statistische Analyse; es wurden keine statistischen Tests zur Untersuchung der statistischen Signifikanz durchgeführt; es erfolgte keine Adjustierung für mögliche Confounder; aufgrund der retrospektiven Patientenauswahl und Messung können Selection Bias, Information Bias und Immortal Time Bias nicht ausgeschlossen werden; das Kollektiv der Patienten mit BRAF-Inhibition umfasste sowohl eine BRAF-Inhibitor-Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie bestehend aus BRAF- und MEK-Inhibitor; kein einheitlicher Zeitpunkt zur BRAF-Mutationstestung; Aussagen über die Wirksamkeit einzelner Vertreter der BRAF- und MEK-Inhibitor-Substanzklassen sind nicht möglich.

** Wenigstens eine platinbasierte Chemotherapie und insgesamt nicht mehr als drei systemische NSCLC-Therapien

Quelle: Novartis

Literatur:

(1) Goyal RK et al. Treatment Patterns and Overall Survival in Patients With BRAF-Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ESMO 2018; Abstract 2278.

(2) Fachinformation Mekinist[®] . 0,5 mg / 2 mg Filmtabletten.

(3) Fachinformation Tafinlar[®] . 50 mg / 75 mg Hartkapseln.

(4) Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Februar 2018.