

Fortschritte in der Therapie des mutierten NSCLC

# Aktuelle Standards und zukünftige Perspektiven



Bei der Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) sind Treibermutationen bereits seit mehr als 15 Jahren von hoher Bedeutung. Findet sich eine klassische aktivierende Mutation des Gens des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), eine  $BRAF^{V600E}$ -Mutation oder eine Translokation/Fusion in *ALK*, *ROS1*, *NTRK* oder *RET*, ist meist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) die Erstlinientherapie der Wahl. Andere Mutationen werden erst ab der zweiten Therapielinie gezielt behandelt. Ein Vorteil der gezielten Therapie als Teil einer multimodalen Therapie hat sich nun auch im frühen beziehungsweise lokal fortgeschrittenen Stadium ergeben. Weitere gezielte Therapien befinden sich in der Entwicklung und werden die Therapielandschaft des mutierten NSCLC in den kommenden Jahren zunehmend verändern. Dieser Beitrag bietet einen Überblick über aktuelle Standards mit einem Fokus auf Therapien, die in Europa zugelassen und verfügbar sind, und stellt einige aktuelle Studienergebnisse mit hoher klinischer Relevanz vor.

**Schlüsselwörter:** nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Biomarker, systemische Therapie, gezielte Therapie, Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibition

Amanda Tufman

<https://doi.org/10.47184/tk.2025.02.9>

Der EGFR-Signalweg wird seit mehr als 50 Jahren erforscht, und frühe Arbeiten zu dem Thema wurden bereits im Jahr 1986 mit einem Nobelpreis anerkannt. Erste Ansätze beim NSCLC, den EGFR medikamentös auszuschalten, waren jedoch zum großen Teil gescheitert. Erst die Etablierung der *EGFR*-Mutation als prädiktiven Biomarker in der IPASS-Studie [1] hat die Überlegenheit einer EGFR-gerichteten TKI-Therapie für eine molekularpathologisch definierte Subgruppe der NSCLC etabliert.

Seit 15 Jahren ist das Konzept der Treibermutationssuche (**Abb. 1**) [2] und Individualisierung der Therapie je nach Mutationssituation ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und Therapie des NSCLC (**Abb. 2**) [3]. Die Anzahl und Komplexität der Treiberänderungen sowie die Aus-

wahl der Therapieoptionen für die jeweilige Subgruppe nehmen stetig zu, jedoch bleibt das Prinzip gleich: Neben der Feststellung von Histologie und Stadium des Tumors ist eine molekularpathologische Diagnostik beim NSCLC – nicht nur im metastasierten Krankheitsstadium (Stadium IV) – für die Therapieplanung von zentraler Bedeutung. Bezüglich der Therapieplanung im Stadium IV gilt deshalb:

- Es sollten mindestens die folgenden Genveränderungen analysiert werden: *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *KRAS*, *HER2* und *MET*.
- Man sollte eine immunhistochemische Färbung von PD-L1 („programmed death-ligand 1“) vornehmen.

Das Vorgehen bei einem Progress unter gezielten Therapien erfordert eine differen-

zierte Betrachtung. Wichtig sind die Dynamik und Ausprägung des Progresses sowie die Reevaluation der Molekularpathologie und die Suche nach therapierbaren Resistenzmechanismen. Bei einer wenig ausgeprägten und asymptomatischen Progression kann eine Fortführung der aktuellen Therapielinie trotz des Progresses („treatment beyond progression“) sinnvoll sein. Ist nur ein einziger Tumorherd progredient (oder ggf. wenige Tumorherde; „Oligoprogression“), dann sollte eine lokale Maßnahme (Bestrahlung oder Resektion) evaluiert werden. Zudem sollte die gezielte Therapie fortgesetzt werden.

Spätestens zum Zeitpunkt einer diffusen oder symptomatischen Progression soll eine erneute Evaluation der Mutationssituation mittels Rebiopsie am Tumorgewebe oder eine Liquid Biopsy (Blutentnahme

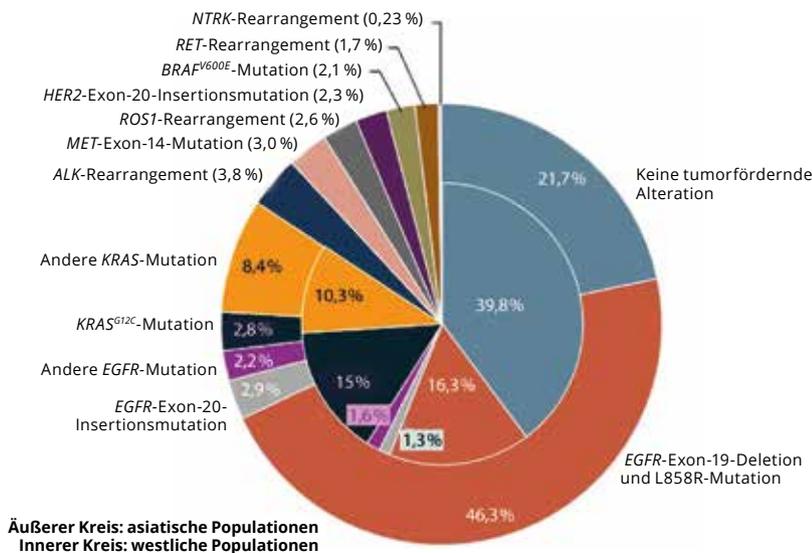


Abb. 1 Treibermutationen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (nach [2]).

zum Nachweis zirkulierender Tumor-DNA) erfolgen.

Bei einer Umstellung der Therapie in der Resistenzsituation kommen neben klinischen Studien, Off-Label-Therapieoptionen und Early-Access-Programmen auch zugelassene platinhaltige Chemotherapiekombinationen und Monotherapien infrage. Es ist deswegen oft sinnvoll, die Ergebnisse der Resistenztestung in einem molekularen Tumorboard zu besprechen.

### Wahl der Erstlinientherapie bei EGFR-Mutation

Unterschiedliche EGFR-Mutationen kommen beim NSCLC hauptsächlich in den Exonen 18 bis 21 vor, jedoch sprechen nicht alle gleich gut auf EGFR-Inhibitoren an. Als „klassische aktivierende“ Mutationen gelten die Deletionen in Exon 19 und die L858R-Mutation in Exon 21. Die meisten Studiendaten und dementsprechend auch viele Zulassungen sind auf diese Gruppe limitiert.

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit einer klassischen aktivierenden EGFR-Mutation bestehen in der Europäischen Union Zulassungen für die TKIs der ersten (Gefitinib und Erlotinib), zweiten (Afatinib und Dacomitinib) und auch dritten Generation (Osimertinib).

Osimertinib ist bei den meisten Patienten deutlich besser verträglich als die früheren TKIs. Darüber hinaus verlängert es sowohl die progressionsfreie Zeit als auch das Gesamtüberleben (OS) [4]. Eine kardiale Toxizität sowie eine Pneumonitis können unter Osimertinib auftreten, hingegen sind Durchfall und Hautausschlag deutlich seltener und milder ausgeprägt als bei einer Therapie mit EGFR-TKIs der ersten und zweiten Generation.

### Bispezifischer Antikörper plus Chemotherapie

NSCLC mit Insertionen im Exon 20 des EGFR-Gens sprechen auf die bisher zugelassenen EGFR-TKIs in der Regel nicht an, können aber mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab behandelt wer-

den. Zugelassen ist der EGFR-/MET-Antikörper bei EGFR-Exon-20-Insertionen in der Erstlinie kombiniert mit einer Chemotherapie (Carboplatin und Pemetrexed) basierend auf den Daten der Phase-III-Studie PAPILLON, in der die Zugabe des bispezifischen Antikörpers zur Chemotherapie das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängert hat [5].

Zudem ist Amivantamab in der Zweitlinie als Monotherapie nach einer Chemotherapie beziehungsweise einer Immunchemotherapie zugelassen.

### Kombinationstherapien mit Drittgenerations-EGFR-TKIs

Bei den klassischen, aktivierenden EGFR-Mutationen sind auch Kombinationstherapien basierend auf EGFR-TKIs der dritten Generation zugelassen. Kombinationen mit EGFR-TKIs der ersten Generation (z.B. Erlotinib plus Ramucirumab oder Erlotinib plus Bevacizumab) wurden bereits vor Jahren in direktem Vergleich mit TKIs der ersten Generation untersucht: Sie zeigten zwar einen Vorteil, wurden jedoch aufgrund der Erstlinienzulassung von Osimertinib nicht breit eingesetzt.

Aktuell werden neue Kombinationstherapien mit Osimertinib analysiert und sehr intensiv diskutiert. In der Phase-III-Studie FLAURA-2 testete man in der Erstlinie beim metastasierten NSCLC die Hinzunahme von vier Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie zur Standardtherapie mit Osimertinib. Darin ergab sich eine Verbesserung des PFS gemäß verblindeter, unabhängiger, zentraler Beurteilung (BICR) von 19,9 Monaten unter Osimertinib allein auf 29,4 Monate unter Osimertinib plus Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] für Krankheitsprogression oder Tod 0,62; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,48–0,80; p < 0,001) [6]. Die Kombination Osimertinib plus Platindoublette wurde im

Jahr 2024 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Die Toxizität der Kombination ist entsprechend den bekannten Nebenwirkungen der Chemotherapie sowie der Osimertinib-Therapie vertretbar. Diese sind zum großen Teil zeitlich begrenzt und gehen nach Ende der Chemotherapie zurück.

Die Untersuchung einer weiteren Kombinationstherapie in der Erstlinie erfolgte in der Phase-III-Studie MARIPOSA: Die Patienten mit EGFR-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC erhielten Lazertinib – einen neuen EGFR-TKI der dritten Generation – entweder allein oder in Kombination mit Amivantamab oder die Standardtherapie mit Osimertinib. Im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie ergab sich ein verlän-

geres PFS unter Lazertinib plus Amivantamab (23,7 vs. 16,6 Monate; HR für Krankheitsprogression oder Tod 0,70; 95%-KI 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ) [7]. Basierend auf diesen Daten wurde die Kombination Amivantamab plus Lazertinib Ende 2024 von der EMA zugelassen.

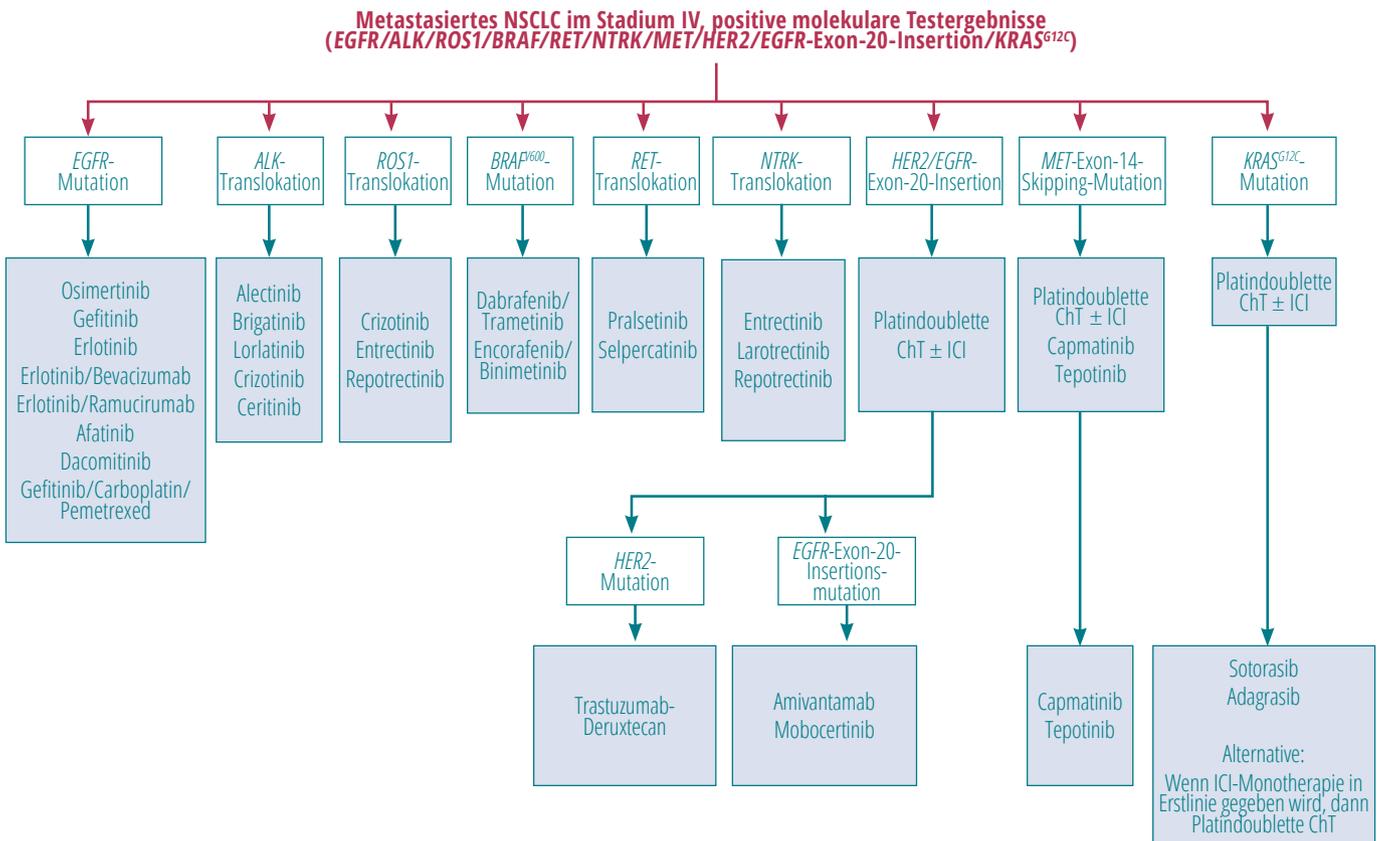
Beim European Lung Cancer Congress (ELCC) 2025 wurden nun weitere OS-Daten der MARIPOSA-Studie nach einer im Median dreijährigen Nachbeobachtungszeit präsentiert: Das mediane OS wurde zwar noch nicht erreicht, aber es konnte mit der Zugabe von Lazertinib zu Amivantamab ein deutlicher OS-Vorteil erzielt werden (HR 0,75; 95%-KI 0,61–0,92;  $p < 0,005$ ) [8].

Die Toxizität der Kombination erwies sich allerdings als nicht unerheblich; vor-

allem müssen die Hauttoxizität, die Infusionsreaktionen und die thromboembolischen Ereignisse konsequent und proaktiv behandelt werden. Durch intensive Hautpflege und eine prophylaktische Antibiotikagabe ist es zwar möglich, die Hauttoxizität zu reduzieren; trotzdem bleiben Grad-3-Hautnebenwirkungen immer wieder problematisch.

### Vorgehen nach dem Versagen der Erstlinientherapie

Nach einem multifokalen beziehungsweise klinisch relevanten Versagen der Erstlinientherapie soll eine erneute Evaluation der Molekularpathologie erfolgen (Abb. 3) [9]. Die Methode der Wahl ist hier eine Rebiopsie des Tumors – am besten an einer deutlich progredienten Läsion. Dies



ChT = Chemotherapie; ESCAT = „ESMO scale for clinical actionability of molecular targets“; ICI = Immuncheckpoint-Inhibitor; MCBS = Magnitude of Clinical Benefit Scale der European Society for Medical Oncology

**Abb. 2** Entscheidungsbaum zum Management des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV mit therapierelevanter Molekularpathologie (nach [3]).

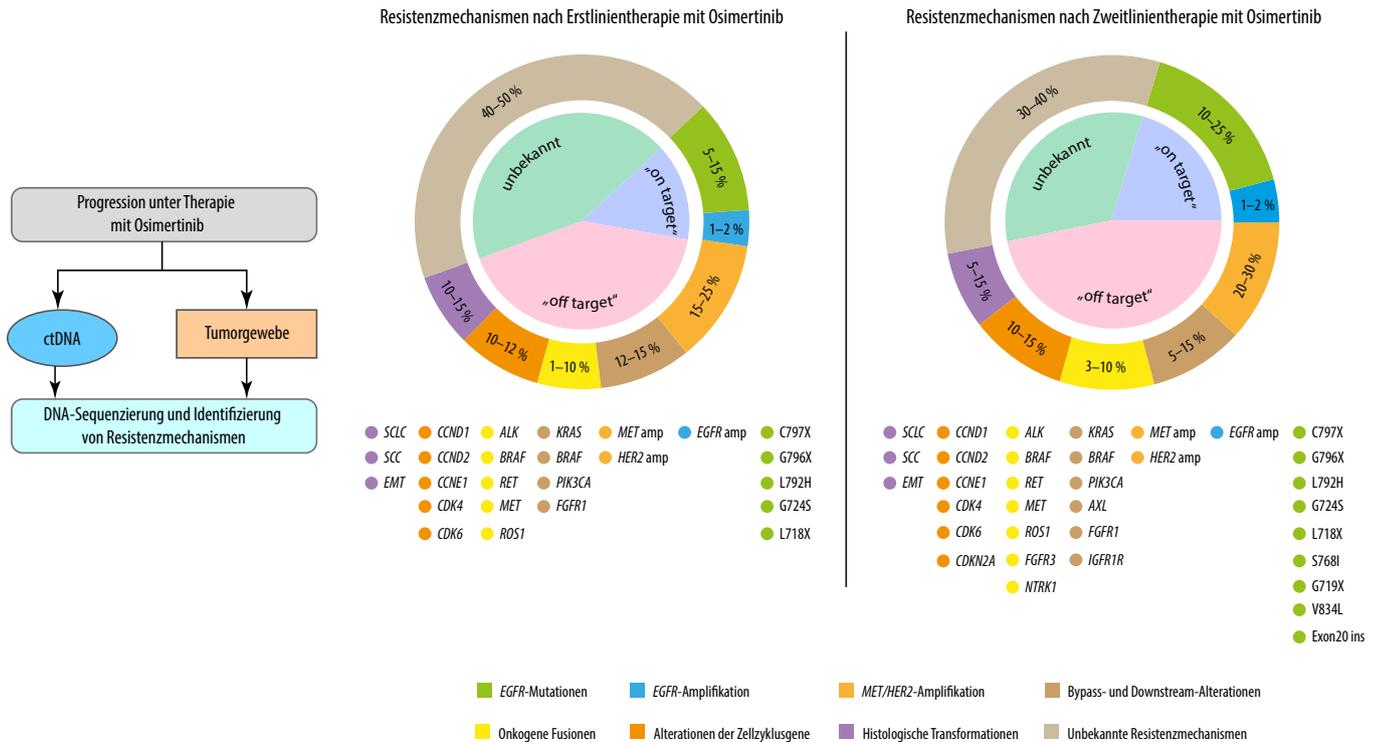


Abb. 3 Resistenzmechanismen gegenüber der Therapie mit dem EGFR-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib (nach [9]).

ermöglicht eine Untersuchung der Mutationslandschaft sowie weitere relevante Genveränderungen, zum Beispiel Amplifikationen und Translokationen. Zudem kann so die Histologie beurteilt werden, um eine Transformation in ein kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) auszuschließen. Die MET-Exon-14-Skipping-Mutation beziehungsweise unter Umständen auch hochgradige Amplifikationen können mit einem MET-Inhibitor (Tepotinib oder Capmatinib) behandelt werden, wobei der Einsatz bei Amplifikationen weiterhin off-label und gegebenenfalls nach Rücksprache mit dem Kostenträger erfolgen kann.

Aktuell ist Amivantamab basierend auf den Daten der MARIPOSA-2-Studie in der Zweitlinientherapie nach dem Versagen der Erstlinien-TKI-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei EGFR-mutiertem NSCLC zugelassen [10]. Weitere Opti-

onen nach einem diffusen beziehungsweise multifokalen Versagen der Erstlinientherapie sind die platinbasierte Chemotherapie und die Vierfachkombination aus Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Atezolizumab, wie sie in der IMpower-150-Studie etabliert worden sind [11].

### TKIs als Teil der multimodalen Therapie

In der randomisierten Phase-III-Studie ADAURA wurde Osimertinib nach der Resektion eines EGFR-mutierten NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit Placebo verglichen. In der Osimertinib-Gruppe war nach 24 Monaten das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur Placebogruppe deutlich verlängert (89 vs. 52%; HR für Rezidiv oder Tod 0,20; 99,12%-KI 0,14–0,30;  $p < 0,001$ ) [12].

Nach fünf Jahren war auch ein Vorteil im OS zu sehen: 85% nach Osimertinib versus 73% nach Placebo (HR für Tod 0,49; 95,03%-KI 0,34–0,70;  $p < 0,001$ ) [13]. Die Osimertinib-Therapie ist in der adjuvanten Situation nur bei Deletionen im Exon 19 oder der Substitution L858R in Exon 21 in den Stadien IB bis IIIA nach einer vollständigen Resektion zugelassen und wird für drei Jahre verabreicht, mit oder ohne eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie.

Die Osimertinib-Therapie ist aufgrund der Ergebnisse der LAURA-Studie [14] seit dem Jahr 2025 ebenfalls zugelassen nach der Radiochemotherapie im Stadium III. Die Daten zeigen einen sehr deutlichen Vorteil im PFS (39,1 vs. 5,6 Monate; HR 0,16; 95%-KI 0,10–0,24;  $p < 0,001$ ) sowie eine deutliche Reduktion des Risikos für das Auftreten von ZNS-

Metastasen (HR für ZNS-PFS 0,17; 95%-KI 0,09–0,32) [15]. Das Studienprotokoll wird wegen der Dauertherapie mit Osimertinib noch diskutiert, reife OS-Daten liegen noch nicht vor.

### EML4-ALK-Translokation

*EML4-ALK*-Translokationen treten bei circa 3 bis 5 % der NSCLC-Tumoren auf – gehäuft bei Frauen, Nierauchern und jüngeren Menschen. Es sind inzwischen verschiedene ALK-TKIs zugelassen. Crizotinib war in dieser Medikamentengruppe die erste Substanz und wurde in späteren Studien oft als Kontrollarm genutzt. Der Zweitgenerations-ALK-TKI Ceritinib hat sich aufgrund der gastrointestinalen Toxizität nicht gut etabliert. Kurz danach wurden die ALK-TKIs der zweiten Generation, Alectinib und Brigatinib, nahezu zeitgleich geprüft. Beide sind gut ZNS-gängig und zeigten gegenüber Crizotinib ein deutlich längeres PFS und eine bessere Kontrolle der zerebralen Tumorlast. Alectinib und Brigatinib sind in der Erstlinie oder nach einer Crizotinib-Therapie beim ALK-positiven NSCLC zugelassen.

Zudem kann Alectinib in der adjuvanten Situation angewandt werden. Alectinib für zwei Jahre postoperativ nach R0-Situation beim ALK-positiven NSCLC in den Stadien II bis IIIA (N2) führte in der Phase-III-Studie ALINA im Vergleich zu einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS; HR 0,24; 95%-KI 0,13–0,43;  $p < 0,001$ ) und zu einer Senkung des ZNS-Rezidivrisikos (HR 0,22; 95%-KI 0,08–0,58). Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie vor der Alectinib-Therapie ist allerdings noch nicht geklärt und muss individuell mit dem Patienten besprochen werden [16].

Lorlatinib ist ein ALK-TKI der vierten Generation; er wurde in der Phase-III-Studie CROWN Crizotinib gegenübergestellt [17]. Der PFS-Vorteil von Lorlatinib war beeindruckend: Nach fünf Jahren war das mediane PFS noch nicht erreicht verglichen mit einem medianen PFS von 16,4 Monaten unter Crizotinib. Die lange Tumorkontrolle und der gute Schutz vor Hirnmetastasen sind starke Argumente dafür, Lorlatinib in der ersten Therapielinie einzusetzen. Allerdings gibt es weiterhin keine Daten zu einem Vergleich einer geplanten sequenziellen Therapie (z. B. Erstlinientherapie mit Alectinib oder Brigatinib und Wechsel auf Lorlatinib bei Progression) und dem Vorgehen, die effektivste Substanz zuerst zu verabreichen („best first“).

Nebenwirkungen der Lorlatinib-Therapie sind zum Teil problematisch: 72 % der Patienten erlitten in der CROWN-Studie Grad-3/4-Nebenwirkungen (vs. 56 % im Crizotinib-Arm). Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Lorlatinib waren erhöhte Triglyceridwerte (20 %), ein gesteigertes Körpergewicht (17 %), Hypercholesterinämie (16 %) und Bluthochdruck (10 %). Bei 7 % der Behandelten führten die Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch (vs. 9 % unter Crizotinib) [17]. Die Toxizität muss bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

### BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation

Zwar sind bereits viele *BRAF*-Mutationen bekannt, doch sind davon aktuell nur die *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutationen mit einer gezielten Therapie behandelbar. Die Therapie des *BRAF*-mutierten NSCLC erfolgt am besten mit einer kombinierten BRAF-/MEK-Inhibition. Auf diese Weise lässt sich die Wirksamkeit gegenüber einer BRAF-inhibierenden Monotherapie erhöhen.

Zwei Kombinationen sind in der Europäischen Union bislang zugelassen:

1. BRAF-Inhibitor Dabrafenib plus MEK-Inhibitor Trametinib,
2. BRAF-Inhibitor Encorafenib plus MEK-Inhibitor Binimetinib.

Im Gegensatz zu anderen Treibermutationen, die in der Erstlinientherapie des NSCLC relevant sind, treten *BRAF*-Mutationen eher bei Rauchern und weniger häufig bei Nierauchern auf [18]. Die Entscheidung für eine TKI-Therapie versus eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie muss patientenindividuell getroffen werden. Bisher liegen formell hierzu keine prospektiv randomisierten Daten vor.

### ROS1-Fusion

*ROS1*-Fusionen kommen lediglich bei 1 bis 2 % der Patienten mit NSCLC vor; dennoch ändert die Molekularpathologie die Therapie und Prognose für diese Subgruppe erheblich. Mehrere TKIs sind bei der *ROS1*-Fusion wirksam; davon sind aber nur Crizotinib, Entrectinib und seit Januar 2025 auch Repotrectinib zugelassen [19]. Lorlatinib ist als ALK-TKI auf dem deutschen Markt verfügbar und kann off-label nach entsprechender Sicherung der Kostenübernahme eingesetzt werden. Entrectinib und Lorlatinib sind gut hirngängig [20].

Weitere *ROS1*-Inhibitoren sind in der Entwicklung beziehungsweise in klinischer Prüfung, unter anderem NVL-520/Zidesamtinib. Die Substanz konnte in der Phase-I/II-Studie ARROS-1 eine vielversprechende Effektivität bei *ROS1*-positiven, vorbehandelten NSCLC-Patienten erreichen, auch bei jenen mit ZNS-Metastasen [21].

### RET-Fusion

*RET*-Fusionen sind beim NSCLC ebenfalls selten, aber wichtig. Denn auch

### Zusammenfassung

Bei der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC spielen Treibermutationen eine wichtige Rolle. Liegt eine klassische aktivierende *EGFR*-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation) oder eine *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation vor oder findet sich eine Translokation/Fusion in *ALK*, *ROS1*, *NTRK* oder *RET*, ist meist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) die Erstlinientherapie der Wahl. Andere Mutationen werden nach dem aktuellen Stand der europäischen Zulassungen erst ab der Zweitlinie gezielt behandelt (z. B. bei *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation, *KRAS*<sup>G12C</sup>, *EGFR*-Exon-20-Insertionsmutationen und *HER2*-Mutationen). Die Daten der vergangenen Jahre zeigen nun auch einen Vorteil der gezielten Therapie als Teil einer multimodalen Therapie im frühen beziehungsweise lokal fortgeschrittenen Stadium, zum Beispiel beim Nachweis einer *EGFR*-Mutation oder *ALK*-Translokation im adjuvanten Setting, oder bei einer *EGFR*-Mutation nach Radiochemotherapie im Stadium III. Weitere gezielte Therapien, die beispielsweise Resistenzmutationen unter einer TKI-Therapie behandeln sollen oder die Nicht-G12C-Mutationen in *KRAS* behandeln, befinden sich in der Entwicklung.

diese kleine Subgruppe der NSCLC-Patienten kann mit einer gezielten Therapie behandelt werden. Selpercatinib ist als ein RET-TKI in der EU zugelassen und in Deutschland verfügbar. In den finalen Daten nach drei Jahren in der Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 wurde bei vorbehandelten Patienten eine Gesamtansprechrate (ORR) von 62 % und ein medianes PFS von 26,2 Monaten berichtet. Bei Betroffenen in der Erstlinie lag die ORR sogar noch höher – bei 83 %. Selpercatinib ist gut hirngängig, mit einer ZNS-Ansprechrate von 85 % [22].

Pralsetinib ist ebenfalls ein RET-Inhibitor; er zeigt eine hohe Wirksamkeit in Studien beim NSCLC. Die im Jahr 2021 zunächst erteilte Zulassung in der EU wurde Ende 2024 jedoch auf Wunsch des pharmazeutischen Unternehmens wieder zurückgezogen.

### *NTRK*-Fusion

*NTRK*-Fusionen sind beim NSCLC extrem selten; trotzdem haben Daten aus Basket-Studien zu tumoragnostischen Zu-

lassungen geführt. Deshalb sind erfreulicherweise auch für diese sehr kleine molekulare Subgruppe mehrere gezielte Therapieoptionen verfügbar: Entrectinib [23], Larotrectinib [24] und seit Januar 2025 ebenfalls Repotrectinib [25].

### *KRAS*<sup>G12C</sup>-Mutation

*KRAS*-Mutationen treten bei NSCLCs relativ häufig auf, jedoch sind lediglich gezielte Therapien gegen die Subgruppe mit *KRAS*<sup>G12C</sup>-Mutation zugelassen. Sotorasib ist ein oral verfügbarer GTPase-Inhibitor. Die Substanz wurde in der Phase-I/II-Studie CodeBreaK 100 beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit *KRAS*<sup>G12C</sup>-Mutation untersucht, das trotz vorheriger Therapien progredierte. Es ergab sich eine ORR von 41 % und ein PFS von 6,3 Monaten. Die OS-Rate lag nach zwei Jahren bei 33 % [26].

Die Anfangsdosis von Sotorasib beträgt 960 mg einmal am Tag, und Dosisreduktionen sind bei auftretenden Nebenwirkungen vorgesehen. Die Monotherapie mit Sotorasib ist ab der zweiten Therapielinie

zugelassen. Kombinationstherapien werden in klinischen Studien geprüft.

Eine weitere zugelassene Therapieoption beim *KRAS*<sup>G12C</sup>-mutierten NSCLC im Stadium IV ist Adagrasib. In der Zulassungsstudie sprachen 42,9 % der Behandelten auf die Therapie an. Das PFS betrug 6,5 Monate [27]. Leider ist das Medikament trotz Zulassung durch die EMA nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, stellt aber nach Antrag auf Kostenübernahme und Import aus dem europäischen Ausland (z. B. aus Österreich) eine weitere gezielte Option bei Sotorasib-Unverträglichkeit dar.

### *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation

*MET*-Alterationen treten im Rahmen der Erstdiagnose sowie im Laufe der Therapie des NSCLC, zum Beispiel als Resistenzmechanismus unter EGFR-TKIs, auf. Es wird zwischen Mutationen (Exon-14-Skipping-Mutation hochrelevant für Therapie), Amplifikationen und Überexpression unterschieden.

Zugelassen sind die TKIs Tepotinib und Capmatinib bei der *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation, wobei Capmatinib in Deutschland nicht mehr verfügbar ist und nach bestätigter Kostenübernahme aus dem Ausland importiert werden muss.

Bei Tepotinib gilt die Zulassung ab der Zweitlinie nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie mit oder ohne Checkpoint-Inhibition.

Weitere in Deutschland verfügbare TKIs haben eine Wirksamkeit gegen *MET* und kommen für eine Off-Label-Therapie gegebenenfalls infrage; dazu gehören Crizotinib und Cabozantinib [28].

### *HER2*-Mutation

*HER2* ist ein relevanter Treiber bei einer kleinen Subgruppe der NSCLC-Patienten und kann in Form einer Mutation,

Amplifikation oder Überexpression verändert sein. Bei einer *HER2*-Mutation ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan ab der zweiten Therapielinie zugelassen [29]. Die Substanz wird in klinischen Studien bei der *HER2*-Überexpression noch untersucht [30]. Weitere *HER2*-Inhibitoren sind in der Entwicklung, unter anderem Zongertinib [31] und BAY2927088 [32].

## Fazit

Genetische Veränderungen definieren Subgruppen des NSCLC, die gezielt behandelt werden können und auch sollen. Hierfür ist eine breite molekulare Testung notwendig, welche sich als Teil der Standardabklärung bei Erstdiagnose im Stadium IV bereits durchgesetzt hat.

Die individualisierte Therapie von mutierten Subgruppen ist aber auch in den Stadien I bis III von zunehmender Bedeutung. Diese hat sich schon in der klinischen Routine etabliert: bei der Zulassung der adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei *EGFR*-Mutation oder Alectinib bei *EML4-ALK*-Mutation sowie auch bei der Konsolidierung mit Osimertinib nach Radiochemotherapie im Stadium III.

Neue Therapieoptionen nach der Progression unter einer gezielten Therapie sind in der Entwicklung und werden in den kommenden Jahren noch ihren Platz in der Therapielandschaft einnehmen.

## Literatur

- Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
- Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6.611>.
- Hendriks LE et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:339-57. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- Ramalingam SS et al. Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated ad-

vanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.

- Zhou C et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441>.
- Planchard D et al. Osimertinib with or without chemotherapy in *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1935-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>.
- Cho BC et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1486-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614>.
- Yang JC-H et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line (1L) *EGFR*-mutant (*EGFRm*) advanced NSCLC: Final overall survival (OS) from the phase III MARIPOSA study. *J Thorac Oncol.* 2025;20(351):Abstr 40.
- Fu K et al. Therapeutic strategies for *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):173. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01391-4>.
- Passaro A et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024;35(1):77-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>.
- Nogami N et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with *EGFR* mutations or metastases in the liver or brain. *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):309-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>.
- Wu Y-L et al. Osimertinib in resected *EGFR* mutated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
- Tsuboi M et al. Overall survival with osimertinib in resected *EGFR*-mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>.
- Lu S et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III *EGFR*-mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614>.
- Lu S et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. *Ann Oncol.* 2024;35(12):1116-25. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2243>.
- Wu Y-L et al. Alectinib in resected *ALK*-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>.
- Solomon et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced *ALK*-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol.* 2024;42(29):3400-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>.
- Planchard et al. *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutant metastatic NSCLC: disease overview and treatment landscape. *NPJ Precis Oncol.* 2024;8(1):90. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00552-7>.
- Drilon A et al. Reprotectinib in *ROS1* fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(2):118-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302299>.
- Gerard N et al. Lorlatinib for advanced *ROS1*+ non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1803 LORLATU study. *ESMO Open.* 2022;7(2):100418. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100418>.
- Besse B et al. Phase I/II ARROS-1 study of zidesamtinib (NVL-520) in *ROS1* fusion-positive solid tumours. *Ann Oncol.* 2024;35(suppl 2):Abstr 1256MO. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1602>.
- Gautschi O et al. Final data from phase I/II LIBRETTO-001 trial of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open.* 2024;9(suppl 3):Abstr 35P. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102614>.
- Doebele RC et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
- Drilon A et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
- Solomon PJ et al. Reprotectinib in patients (pts) with *NTRK* fusion-positive (*NTRK+*) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl 2):Abstr 1372P. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>.
- Gy GK et al. Long-term outcomes and molecular correlates of sotorasib efficacy in patients with pretreated *KRAS G12C*-mutated non-small-cell lung cancer: 2 year analysis of CodeBreak 100. *J Clin Oncol.* 2023;41(18):3311-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02524>.
- Jänne PA et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a *KRAS G12C* mutation. *N Engl J Med.* 2022;387(2):120-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204619>.
- Sattler M, Salgia R. The expanding role of the receptor tyrosine kinase MET as a therapeutic target in non-small cell lung cancer. *Cell Rep Med.* 2025;6(3):101983. <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2025.101983>.
- Li B et al. Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(3):241-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431>.
- Smit EF et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the *HER2*-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(4):439-54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00064-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00064-0).
- Heymach JV et al. *HER2*-selective tyrosine kinase inhibitor, zongertinib (BI 1810631), in patients with advanced/metastatic solid tumors with *HER2* alterations: a phase Ia dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2025;43(11):1337-47. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01727>.
- Siegel F et al. BAY 2927088: The first non-covalent, potent, and selective tyrosine kinase inhibitor targeting *EGFR* exon 20 insertions and C797S resistance mutations in NSCLC. *Eur J Cancer.* 2022;174(suppl 1):Abstr 17 (PB003). [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)00827-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)00827-9).



© LMU Klinikum München

Prof. Dr. med. Amanda Tufman M. D.  
Lungentumorzentrum  
Medizinische Klinik und Poliklinik V  
LMU Klinikum München  
Campus Großhadern  
Marchioninstraße 15  
81377 München  
amanda.tufman@med.uni-muenchen.de

## Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Die inhaltliche Qualität des Beitrags wurde von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft.