

Waarborgen document moleculaire diagnostiek bij longkanker.

1. Inleiding.

De werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Oncologie, deelproject 1 (effectiviteit en plaatsbepaling), met daarin gemandateerde leden van de NVALT, NVMO, NVVP en VGKL, heeft in juli 2023 de lijst klinisch noodzakelijke targets (lijst-KNT) bij het niet kleincellig bronchuscarcinoom vastgesteld. De lijst is afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en NFK en nadien geaccordeerd door de betrokken wetenschappelijke verenigingen, de NVALT, NVVP, NVMO en VGKL. De lijst is beschikbaar via https://www.nvalt.nl/nieuws/nieuws/2023-08-10_minimaal-klinisch-noodzakelijke-targets.

Voor doelgerichte therapie en de bijbehorende predictieve diagnostiek geldt dat de ontwikkelingen dermate snel gaan dat de FMS Richtlijnen inherent achterlopen op wat moet worden gezien als de actuele *state of the art* passende zorg. De lijsten MKNT zijn dynamisch, worden periodiek herzien en zijn een aanvulling op de Richtlijnen. De lijsten MKNT bevatten een leeswijzer die samen met het waarborgdocument aangeven welke biomarkers getest moeten worden waarbij het aan de behandelaar is de plaats van de gekoppelde medicament in de behandelstrategie te bepalen.

In het proces van totstandkoming van de lijst KNT is door Cochrane Nederland een systematische review gedaan naar de waarde van zogenaamde “brede” testen. Bij een brede test worden meer dan 200 genen geanalyseerd waarbij onder andere de volgende testen worden gebruikt: OCA+, TSO500 en WGS. De uitkomst van deze systematische review laat zien dat de **uitgebreide tests concordant zijn aan de gerichte testen** voor de groep van mutaties waarvoor in het verzekerde pakket de doelgerichte behandelingen zijn opgenomen.

Deze Cochrane review **samen met de recent gepubliceerde lijst MKNT NSCLC ondersteunt de indicatie om brede moleculaire tests bij NSCLC te vergoeden** vanuit de basisverzekering bij een deel van de patiënten met NSCLC. De kwaliteit van bewijs is gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies echter nog onvoldoende, daarom zijn er waarborgen nodig om gepaste inzet te borgen voor de toekomst als ook om de wetenschappelijke onderbouwing te verbeteren, de lijst zal steeds aan verandering onderhevig zijn.

Het waarborgdocument zal in de toekomstige richtlijnen worden verankerd en is geldend voor de zorgprofessionals in heel Nederland. Het Zorginstituut kan op basis van dit document de toepassing van de predictieve diagnostiek in de praktijk monitoren, de Zorgverzekeraars kunnen op basis van dit waarborgdocument de zorg inkopen en patiënten weten op basis van het waarborgdocument welke kwaliteit van zorg ze van de zorgprofessional mogen verwachten.

2. Indicatiestelling.

2.1 De Nederlandse richtlijn https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/systemische_behandeling_stadium_iv_nsclc/behandeling_pati_nten_met_een_zeldzame_mutatie_bij_nsclc.html) geeft aan om

moleculaire diagnostiek in te zetten voor alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met een niet-squameus NSCLC, of met squameuze histologie die niet of weinig gerookt hebben ongeacht de klinische conditie. Dit is ingegeven door de grote a priori kans op een duurzame verbetering van de klinische conditie en kwaliteit van leven in het geval van **aanwezigheid van een oncogene driver en doelgerichte behandeling**. Met brede moleculaire diagnostiek kunnen ook patiënten geïdentificeerd worden die **op grond van afwezigheid van specifieke oncogene drivers in aanmerking komen voor behandeling met PD-1 of PD-L1 remmers**.

Hiernaast kunnen patiënten worden geïdentificeerd **met verminderde kans op respons op immunotherapie**. Deze specifieke biomarker analyse is opgenomen in de lijst KNT en bevat een biomarker (TMB) waarvoor brede moleculaire diagnostiek (zie hierboven) vereist is.

Wel dient te worden opgemerkt dat het standaard gebruik van deze brede targeted panels (zoals TSO500 en OCA+) of WGS veelal een hogere uitval door onvoldoende materiaal geven gezien de benodigde hogere input. De CieBOD zal advies uitbrengen over de te volgen teststrategie en welke testen kunnen worden ingezet. Vervolgens zal de wijze waarop brede moleculaire diagnostiek wordt ingezet locoregionaal afgestemd worden.

Bovenstaande beschrijft het uitgangspunt voor therapie en biomarker analyse op maat. Uiteindelijk bepaalt de longarts met de patiënt de behandelstrategie (zie ook onder 4.).

2.2 Recent zijn data gepubliceerd aangaande adjuvante en neoadjuvante behandelingen voor patiënten met een resectabel NSCLC. Inmiddels behoren adjuvante osimertinib voor patiënten met een activerende EGFR mutatie en een R0 resectie en adjuvante atezolizumab voor patiënten met een pIIIA-N2 NSCLC tot de vergoede zorg. Neoadjuvante chemoimmunotherapie voor patiënten met een StII-III NSCLC en PD-L1 expressie >1% is recent (december 2023) tot het verzekerde pakket toegelaten. **Het vaststellen van een van de bekende oncogene drivers in NSCLC maakt behandeling met (Neo)adjuvante immunotherapie onwenselijk**, onterechte adjuvante behandeling wordt hiermee voorkomen. Daarnaast vormt het aantonen van een **klassiek activerende EGFR mutatie**- een indicatie voor adjuvante behandeling met osimertinib. Voor bovengenoemde indicaties geldt daarom dat bij patiënten met een geresecteerd dan wel potentieel resectabel NSCLC die voldoen aan bovenstaande criteria, predictieve moleculaire diagnostiek is geïndiceerd om zowel over- als onderbehandeling te voorkomen (zie 2.1).

2.3 De standaard van behandeling voor patiënten met een lokaal voortgeschreden (**stadium III**) **NSCLC is chemoradiatie gevolgd door adjuvant durvalumab**. In de registratiestudie (PACIFIC) is **geen onderscheid** gemaakt tussen patiënten met of zonder gekende oncogene driver mutaties.

2.4 Er is geen indicatie voor herhaalde predictieve moleculaire diagnostiek bij patiënten met NSCLC die een **therapiefalen** vertonen op een geaccepteerde eerste-lijns behandeling. Nederlands onderzoek (van der Haar et al. PMID: 34373653) heeft uitgewezen dat er als gevolg van een behandeling met chemotherapie en/of immunotherapie geen klinisch relevante genomische mutaties optreden die een volgende lijn van behandeling richting kunnen geven. De uitzondering hierop zijn patiënten met een **oncogene mutatie die adequate doelgerichte behandeling** hebben ontvangen. Zij kunnen secundaire en ook tertiaire “on target” mutaties of “off target” amplificaties verkrijgen die een tweede of derde doelgerichte behandeling mogelijk maken. **Daarom zijn voor deze (beperkte) patiënten groep brede moleculaire testen wel geïndiceerd**.

3. Kwaliteit van uitvoerend centrum

De lokale afdeling of organisatie pathologie borgt binnen het locoregionale netwerk dat er een moleculair centrum beschikbaar is voor het uitvoeren van de gewenste moleculaire diagnostiek. Dit centrum voldoet aan alle eisen geformuleerd in het document “ Kwaliteitsstandaard organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie (versie augustus 2023)” en aan de waarborgen zoals in dit document vastgesteld

4. Informatie aan patiënt.

Patiënten dienen volgens de Wet Geneeskundige Behandelovereenkomst voorgelicht te worden over **het hoe en waarom van diagnostische procedures**. In begrijpelijke taal dient uiteen gezet te worden dat voor de keuze van behandeling een nauwkeurige analyse van eigenschappen van de kanker noodzakelijk is. Dit geldt vooral voor keuzes die gemaakt kunnen worden in de systemische behandeling. Een behandeling die a priori de beste, of juist geen, kans maakt op verbetering van de klinische conditie en overleving is te prefereren boven een “trial and error” strategie. Ook moet worden benoemd dat er aanwijzingen kunnen worden gevonden **voor mogelijke erfelijke aanleg** (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/informatie_en_informed_consent_moleculaire_tumordiagnostiek/startpagina_-_moleculaire_tumordiagnostiek.html). Patiëntenverenigingen, in het bijzonder Longkanker Nederland, kunnen hierbij behulpzaam zijn. Er is voorlichtingsmateriaal beschikbaar over weefselonderzoek en wat het oplevert en daarnaast is een videoanimatie beschikbaar. Deze documenten zijn ook voor minder en anderstaligen opgesteld.

5. Gelijke toegang tot zorg, zorgevaluatie en monitoring.

Gelijke toegang tot zorg is een van de kernwaarden van ons zorgstelsel welke ook bij de inzet van brede moleculaire diagnostiek van belang is. Om gelijke toegang tot zorg te kunnen waarborgen is het van belang dat transparant en inzichtelijk is, welke centra breed testen voor NSCLC gaan uitvoeren, en welke teststrategie er gehanteerd wordt door welk centrum.

Het delen van kennis over effectiviteit van verschillende behandel strategieën is essentieel. Bij het inzetten van brede diagnostiek is het daarom zeer wenselijk om bij **vragen toegang te hebben tot deze kennis door middel van een samenwerking met een kenniscentrum**. Zo kan gelijke toegang tot zorg en kennis worden gegarandeerd. Het opzetten van regionale MDO's bevordert deze samenwerking evenals deelname aan tumorboards binnen de kenniscentra in Nederland.

Het is daarnaast de wens van alle partijen betrokken bij het uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek om de geboden zorg te evalueren om zo tot een zelflerend zorgsysteem te komen o. Daartoe is registratie van de gevonden moleculaire veranderingen, patient karakteristieken, ingestelde behandeling en de uitkomsten daarvan noodzakelijk. Deze informatie moet dan beoordeeld worden in de klinische context waarin de behandeling is gegeven. Het opzetten van een registratie en

informatie infrastructuur en het beschikbaar stellen van financiering heeft de hoogste urgentie en is een voorwaarde voor het kunnen maken van afspraken over terugrapportage aan alle partijen.

Het wordt nu al sterk aanbevolen om als eerste stap de data die wordt gegenereerd middels brede moleculaire diagnostiek toegankelijk te maken voor zorgevaluatie volgens de FAIR data principes zodat de potentie van brede moleculaire diagnostiek zo veel mogelijk kan worden benut.