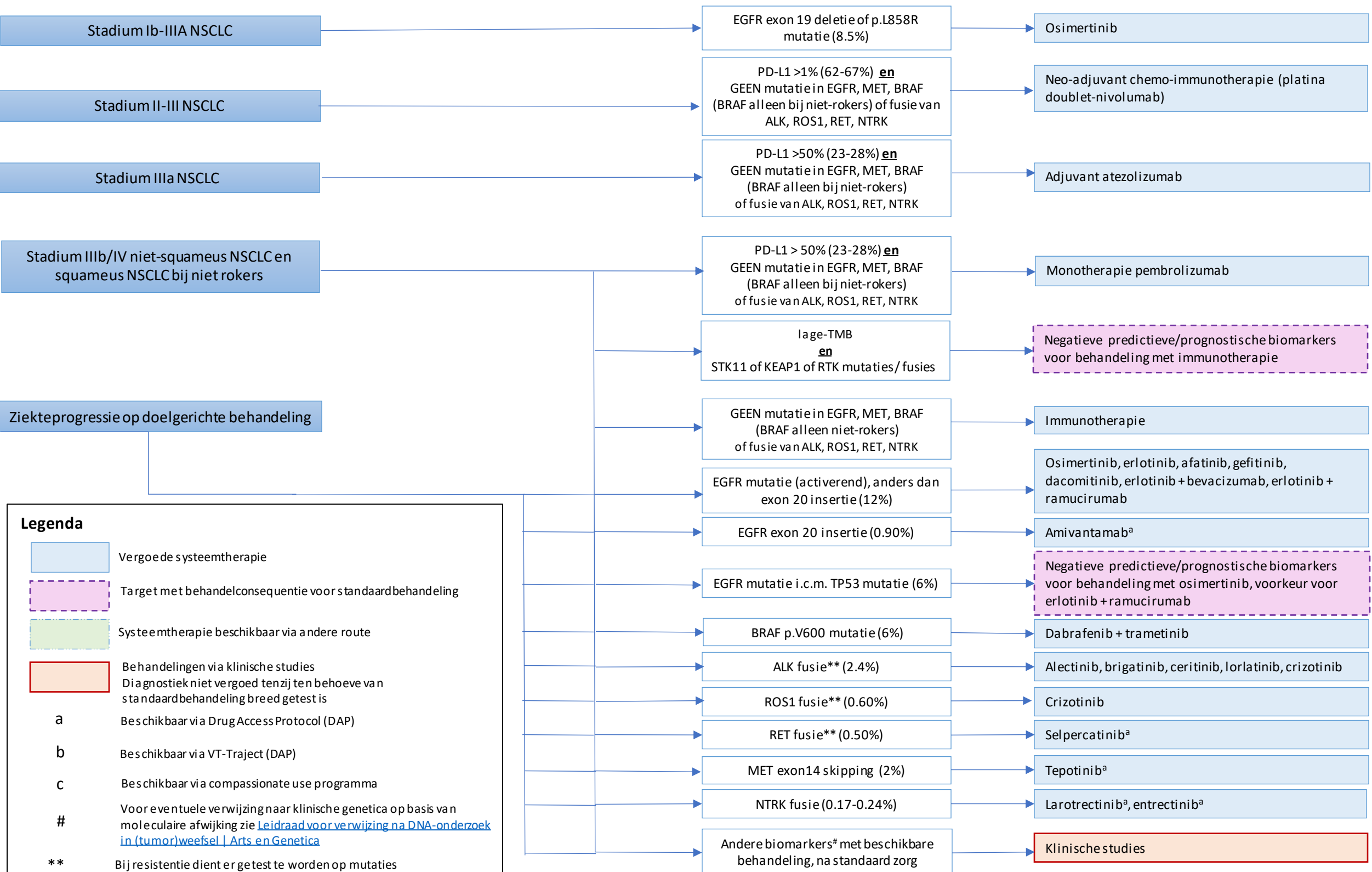


Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)



Voor referenties en extra informatie zie het begeleidend document van de lijsten Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT).

De meest recente versie is te vinden op <https://www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten>

Niet-kleincellig longcarcinoom

De incidentiecijfers van longkanker zijn beschikbaar via <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken>.

Vergoede zorg en bijbehorende targets

Activerende *EGFR*-mutaties anders dan exon 20 inserties (incidentie van 12%, waarvan 83% activerend en 17% geassocieerd met tyrosine kinase remmer (TKI) resistentie [1]):

1. Behandeling van stadium Ib-IIIa NSCLC met een *EGFR* exon 19-deletie of exon-21 (L858R)-mutatie na complete resectie en adjuvante chemotherapie: adjuvante behandeling met monotherapie osimertinib [2].
2. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met activerende *EGFR* mutaties (exon 19 del en L858R):
 - a. Monotherapie osimertinib [3]
 - b. Monotherapie gefitinib [4]
 - c. Monotherapie afatinib [5]
 - d. Monotherapie dacomitinib [6]
 - e. Monotherapie erlotinib [7]
 - f. Combinatietherapie erlotinib + bevacizumab [8]
 - g. Combinatietherapie erlotinib + ramucirumab [9]
3. Indien een 1^{ste} of 2^{de} generatie TKI is gegeven in de 1^{ste} lijn en er een *EGFR* exon 20 T790M resistentie mutatie gevonden wordt, kan in de 2^{de} lijn behandeld worden met osimertinib [10].

EGFR exon 20 inserties (incidentie van 0.9% [1]):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met activerende insertiemutaties in *EGFR* exon 20 na falen van platinum-bevattende chemotherapie: monotherapie amivantamab is binnen DAP beschikbaar [11].

ALK-fusies (incidentie van 2.4% [12]):

1. Behandeling met stadium IIIb/IV *ALK*-positief NSCLC:
 - a. Monotherapie crizotinib [13]
 - b. Monotherapie alectinib [14]
 - c. Monotherapie lorlatinib [15]
 - d. Monotherapie brigatinib [16]
 - e. Monotherapie ceritinib [17]
2. Een groot deel van patiënten die behandeld worden met *ALK* specifieke TKI's ontwikkelt resistentie-mutaties. Afhankelijk van de specifieke resistentie-mutatie kan in de latere lijn een andere *ALK*-specifieke TKI worden gekozen, die wel effectief is tegen de gevonden resistentiemutaties [18].

BRAF p.V600 mutaties (incidentie van 5.7% [19]):

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met *BRAF* p.V600 mutatie: combinatietherapie dabrafenib+trametinib [20].

ROS1-fusies (incidentie van 0.6% [12])

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met *ROS1*-fusie: monotherapie crizotinib [20].

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

RET-fusie (incidentie van 0.5% [12]):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *RET*-fusie na eerdere behandeling met chemotherapie en/of immuuntherapie: monotherapie selpercatinib is binnen DAP beschikbaar [11].

MET exon 14 skipping (incidentie van 2% [12]):

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met *MET* exon 14-skipping na eerdere behandeling met immunotherapie en/of platinumbevattende therapie: monotherapie tepotinib is binnen DAP beschikbaar [11].

Non-Receptor Tyrosine Kinase (RTK)-addicted NSCLC (met o.a. wildtype *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *BRAF* (*BRAF* enkel voor niet rokers) & *NTRK1/2/3* wildtype) (incidentie van 75% [12]):

1. PD-L1 expressie van $\geq 1\%$:
 - a. Behandeling van stadium II-III non-RTK-addicted NSCLC bij een PD-L1-expressie van $\geq 1\%$: chemo-immunotherapie als neo-adjuvante behandeling [21].
2. PD-L1 expressie van $\geq 50\%$ (incidentie van 23-28% [22, 23]):
 - a. Behandeling van stadium IIIA non-RTK-addicted NSCLC na volledige resectie en platinumbevattende chemotherapie bij een PD-L1-expressie van $\geq 50\%$: monotherapie atezolizumab als adjuvante behandeling [24].
 - b. Behandeling van stadium IIIb/IV non-RTK-addicted NSCLC met een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$: 1^{ste} lijn monotherapie pembrolizumab [25].
3. Behandeling van stadium IIIB/IV NSCLC met immunotherapie [20].

Vergoede zorg en bijbehorende targets via DAP

NTRK1/2/3 fusies (incidentie van 0.17% [26] -0.24% [27]):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib [28] en entrectinib [29] zijn tumoragnostisch beschikbaar via DAP [11].

Overige targets met behandelconsequenties

TP53 mutatie (incidentie van 50% in *EGFR*-gemuteerd NSCLC [30]):

1. Behandeling van stadium IV *EGFR* (met uitzondering van *EGFR* exon 20 T790M mutatie) en *TP53*-gemuteerd NSCLC: 1^{ste} lijn combinatietherapie ramucirumab + erlotinib. Er is aangetoond dat osimertinib niet effectief is in *EGFR*-gemuteerde NSCLC met *TP53* mutaties [31], terwijl erlotinib + ramucirumab wel effectief is in deze populatie [30]. Hierbij moet gezegd worden dat beide behandelopties nooit met elkaar zijn vergeleken.

SKT11 of *KEAP1* of Receptor Tyrosine Kinase (RTK) mutaties/ fusies (bv *EGFR*/ *ALK*) en een lage Tumor Mutational Burden (TMB):

1. *SKT11*, *KEAP1* & *RTK* mutaties/fusies en een lage TMB zijn prognostische danwel predictieve biomarkers voor de behandeling van NSCLC met immunotherapie [32]. Onderzoeken hebben aangetoond dat immunotherapie minder effectief is bij tumoren met bepaalde combinaties van deze biomarkers, bijvoorbeeld bij tumoren met een lage TMB score [33], bij tumoren met een PD-L1-expressie van $\leq 50\%$ en mutaties en/of fusies in *RTK* en mutaties in *SKT11* of *KEAP1* [34] en bij tumoren met *KEAP1* en *SKT11* co-mutaties [35]. Andere onderzoeken laten enkel de prognostische waarde van deze biomarkers zien [36, 37].

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

Bibliografie:

1. Koopman, B., et al., *A Nationwide Study on the Impact of Routine Testing for EGFR Mutations in Advanced NSCLC Reveals Distinct Survival Patterns Based on EGFR Mutation Subclasses*. *Cancers*, 2021. **13**(14).
2. BOM, N.-c. *Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een gereseceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom*. 2021; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/osimertinib-als-adjuvante-therapie-bij-patienten-met-een-gereseceerd-egfr-gemuteerd-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
3. BOM, N.-c. *Osimertinib als eerstelijns behandeling voor patienten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom*. 2018; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/osimertinib-als-eerstelijns-behandeling-voor-patienten-met-egfr-gemuteerd-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
4. BOM, N.-c. *Klinische plaats gefitinib bij NSCLC*. 2010; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/gefitinib-bij-niet-kleincellig-bronchuscarcinoom/?meta>.
5. BOM, N.-c. *Afatinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd EGFR-mutatiepositief niet-kleincellig bronchuscarcinoom*. 2014; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/afatinib-als-eerstelijns-behandeling-voor-gemetastaseerd-egfr-mutatiepositief-niet-kleincellig-bronchuscarcinoom/?meta>.
6. BOM, N.-c. *Dacomitinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een activerende EGFR-mutatie*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/dacomitinib-bij-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-activerende-egfr-mutatie/?meta>.
7. BOM, N.-c. *Erlotinib en pemetrexed in de tweede- en/of derde lijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom*. 2006; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/erlotinib-en-pemetrexed-in-de-tweede-en-of-derde-lijn-bij-het-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
8. BOM, N.-c. *Erlotinib en bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom van het niet-plaveiselceltype met een EGFR-mutatie*. 2017; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/erlotinib-en-bevacizumab-als-eerstelijns-behandeling-voor-gevorderd-niet-kleincellig-longcarcinoom-van-het-niet-plaveiselceltype-met-een-egfr-mutatie/?meta>.
9. BOM, N.-c. *Ramucirumab en erlotinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-mutatie*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/ramucirumab-en-erlotinib-bij-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-egfr-mutatie/?meta>.
10. BOM, N.-c. *Osimertinib als behandeling van NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie*. 2017; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/osimertinib-als-behandeling-van-nsclc-met-een-egfr-t790m-mutatie/?meta>.
11. Zeverijn, L.J., et al., *Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform*. *Lancet Oncology*, 2022. **23**(2): p. 198-201.
12. Steeghs, E.M.P., et al., *Mutation-tailored treatment selection in non-small cell lung cancer patients in daily clinical practice*. *Lung Cancer*, 2022. **167**: p. 87-97.
13. BOM, N.-c. *Crizotinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2016; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/crizotinib-als-eerstelijns-behandeling-voor-gemetastaseerd-alk-positief-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
14. BOM, N.-c., *Alectinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2018.

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

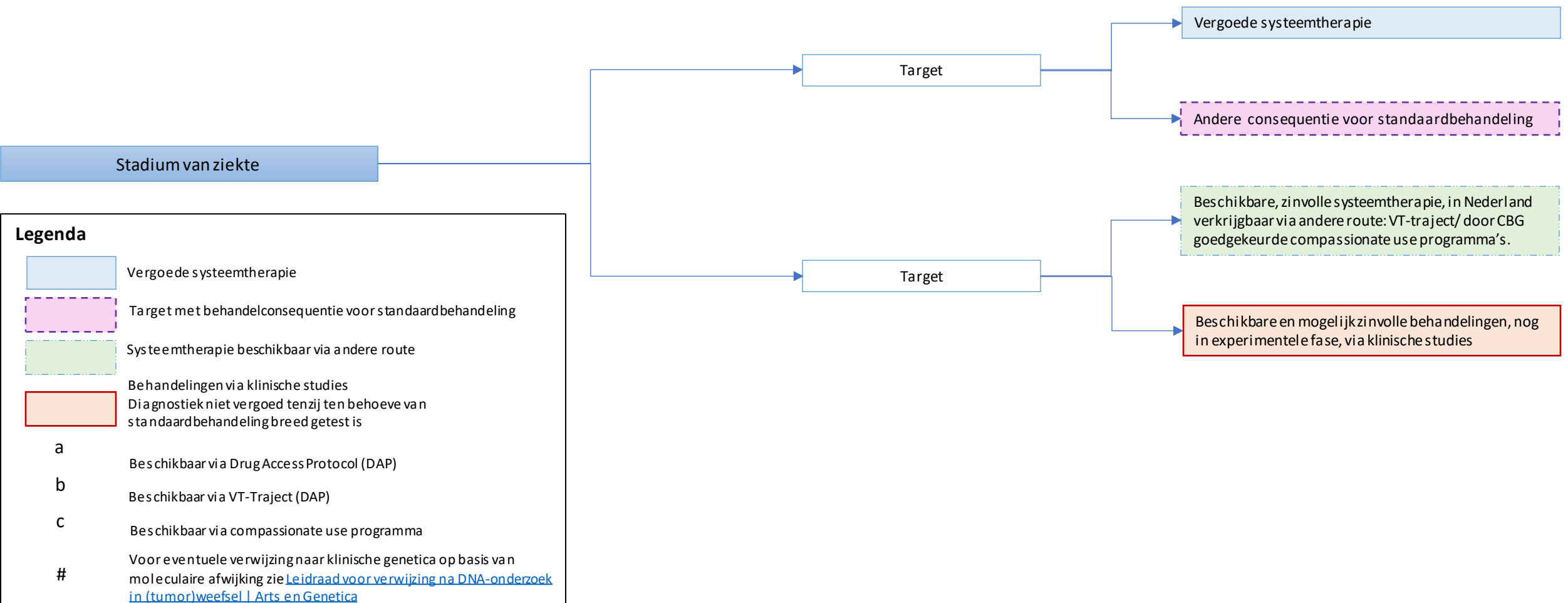
15. BOM, N.-c. *Lorlatinib als eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/lorlatinib-als-eerstelijnsbehandeling-voor-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-alk-herschikking/?meta>.
16. BOM, N.-c. *Brigatinib als eerste TKI-behandeling van stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/brigatinib-als-eerste-tki-behandeling-van-stadium-iiib-iv-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-alk-herschikking/?meta>.
17. BOM, N.-c. *Ceritinib als eerstelijns en derdelijns/vierdelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2018; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/ceritinib-als-eerstelijns-en-derdelijns-vierdelijns-behandeling-voor-gemetastaseerd-alk-positief-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
18. Koopman, B., et al., *Actionability of on-target ALK Resistance Mutations in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Local Experience and Review of the*. *Clinical Lung Cancer*, 2022. **23**(2): p. E104-+.
19. Hendriks, L.E., et al., *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2023. **34**(4): p. 339-357.
20. NVALT *Niet kleincellig longcarcinoom Nederlandse Richtlijn*. 2020.
21. Forde, P.M., et al., *Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2022. **386**(21): p. 1973-1985.
22. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(21): p. 2018-2028.
23. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1540-1550.
24. BOM, N.-c. *Adjuvante behandeling met atezolizumab na adjuvante chemotherapie bij patiënten met een stadium IB-IIIa*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/adjuvante-behandeling-met-atezolizumab-na-adjuvante-chemotherapie-bij-patienten-met-een-stadium-ib-iiia-nsclc/?meta>.
25. BOM, N.-c. *Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2017; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-als-eerstelijns-behandeling-voor-pd-l1-positief-niet-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
26. Forsythe, A., et al., *A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020. **12**.
27. Westphalen, C.B., et al., *Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population (vol 5, 69, 2021)*. *Npj Precision Oncology*, 2021. **5**(1).
28. BOM, N.-c. *Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/larotrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>.
29. BOM, N.-c. *Entrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/entrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>.
30. Nishio, M., et al., *RELAY, Ramucirumab Plus Erlotinib (RAM plus ERL) in Untreated Metastatic EGFR-Mutant NSCLC (EGFR+ NSCLC) : Association Between TP53 Status and Clinical Outcome*. *Clinical Lung Cancer*, 2023. **24**(5): p. 415-428.

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

31. Zhao, J., et al., *Next-generation sequencing based mutation profiling reveals heterogeneity of clinical response and resistance to osimertinib*. Lung Cancer, 2020. **141**: p. 114-118.
32. Khwaja, R.M. and Q.S.C. Chu, *Present and Emerging Biomarkers in Immunotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review*. Current Oncology, 2022. **29**(2): p. 479-489.
33. Mok, T.S.K., et al., *Associations of tissue tumor mutational burden and mutational status with clinical outcomes in KEYNOTE-042: pembrolizumab versus chemotherapy for advanced PD-L1-positive NSCLC*. Annals of Oncology, 2023. **34**(4): p. 377-388.
34. West, H.J., et al., *Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial*. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2022. **10**(2).
35. Arbour, K., et al., *Concurrent Mutations in STK11 and KEAP1 is Associated with Resistance to PD-(L) 1 Blockade in Patients with NSCLC Despite High TMB*. Journal of Thoracic Oncology, 2018. **13**(10): p. S424-S424.
36. Papillon-Cavanagh, S., et al., *STK11 and KEAP1 mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort*. Esmo Open, 2020. **5**(2).
37. Shire, N.J., et al., *STK11 (LKB1) mutations in metastatic NSCLC: Prognostic value in the real world*. Plos One, 2020. **15**(9).

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

Tumorsoort



Leeswijzer:

Vanwege de snelle ontwikkeling van systemische behandelmogelijkheden bestaat de noodzaak om te testen voor targets en hiervoor moleculaire diagnostiek te verrichten. De inzet van klinisch noodzakelijke moleculaire diagnostiek verschilt per tumortype. Onder regie van Zorginstituut Nederland (ZiNL) hebben gemandateerde leden van de NVMO, NVALT, NVVP en VKGL lijsten met Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) opgesteld. Deze lijsten zijn in tripartite werkoverleggen afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

Doel

Voor de samenstelling van de KNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van targets met consequenties voor de behandeling. Het doel hiervan is om de bekendheid van de noodzakelijk te testen targets onder behandelaren én pathologen te vergroten. Tevens dienen de lijsten als basis voor snelle actualisatie in een zeer dynamisch veld.

Scope

De lijsten richten zich enkel op de targets met behandelconsequenties (de zogenoemde prognostische en predictieve diagnostiek). Daarbij vallen de diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose buiten de scope van deze lijsten. Het is belangrijk om te benoemen dat de KNT-lijsten en het begeleidend document dienen als overzicht van de targets die getest worden voor het bepalen van de optimale behandeling, en niet als lijsten van targets die uitsluitend vergoed moeten worden.

De lijsten bevatten naast doelgerichte geneesmiddelen die beschikbaar zijn via het verzekerde pakket ook geneesmiddelen die via andere routes in Nederland beschikbaar zijn, zoals het DRUG Access Protocol (DAP), het Voorwaardelijke Toelating (VT) traject, en door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurde compassionate use programma's. Daarnaast worden targets genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van systeemtherapie.