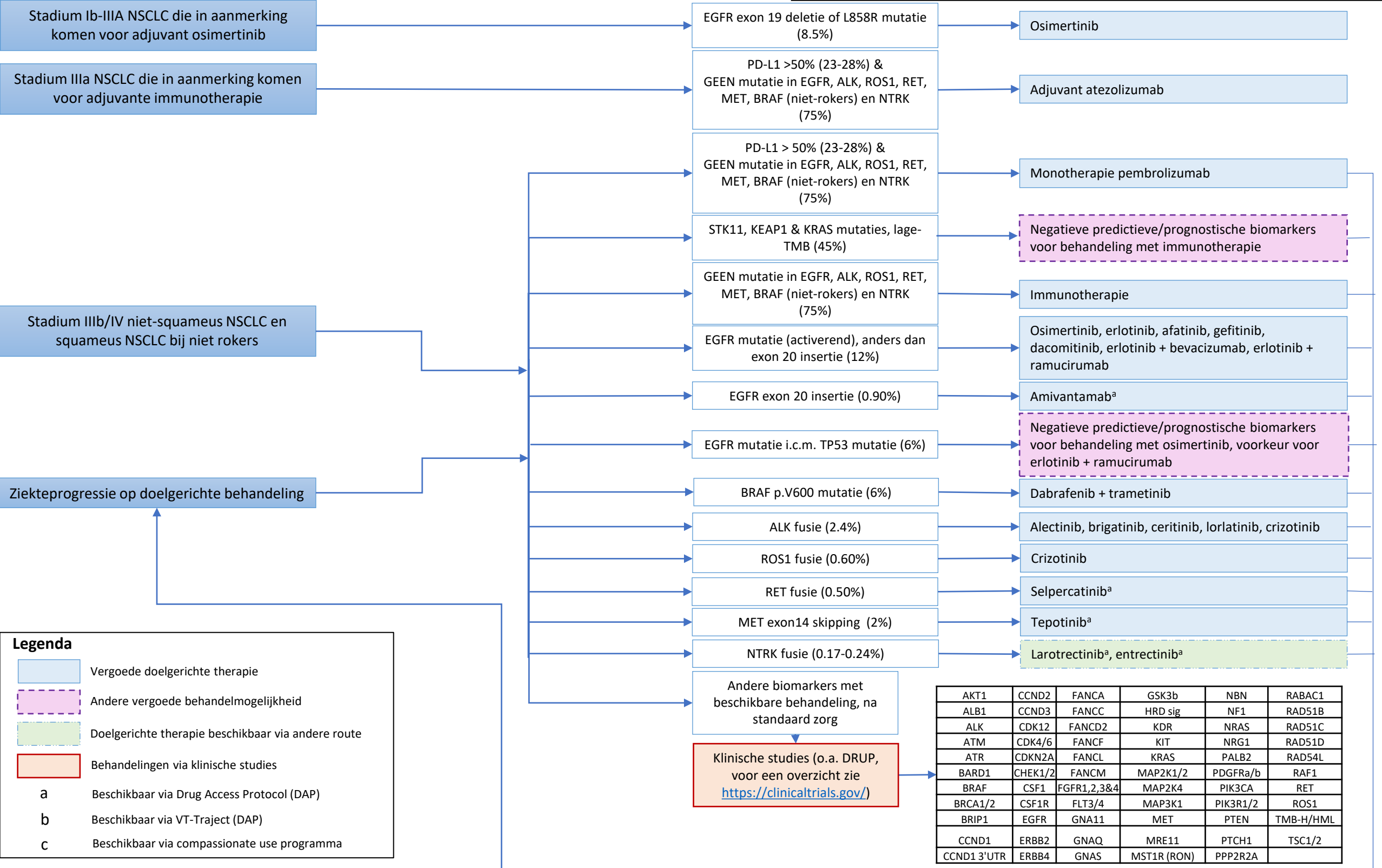


Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen.

Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Voor eventuele verwijzing naar klinische geneticus op basis van moleculaire analyse zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)
Advies voor verwijzing (mogelijk in combinatie met aanvullend criterium)



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

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

In 2019 zijn 12,185 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), waarvan 3900 in stadium I/II, 2450 in stadium III en 5850 in stadium IV (1), (2).

Richtlijnen met betrekking tot moleculaire diagnostiek

De Nederlandse richtlijn raadt aan om alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met stadium IIIb/IV niet-squameus NSCLC, of met squameuze histologie, die niet of weinig gerookt hebben, te testen op aberraties in de volgende genen: *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, *MET*, *ERBB2*, *NTRK1/2/3* en *NRG1* (3). De ESMO richtlijn raadt, met uitzondering van *NRG1*, dezelfde biomarkers aan (4).

Vergoede zorg en bijbehorende biomarkers

Activerende *EGFR*-mutaties anders dan exon 20 inserties (incidentie van 12%, waarvan 83% activerend en 17% geassocieerd met tyrosine kinase remmer (TKI) resistentie (5)):

1. Behandeling van stadium Ib-IIIa NSCLC met een *EGFR* exon 19-deletie of exon-21 (L858R)-substitutiemutatie na complete resectie en eventuele adjuvante chemotherapie: adjuvante behandeling met monotherapie osimertinib (6).
2. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met activerende *EGFR* mutaties:
 - a. Monotherapie osimertinib (7)
 - b. Monotherapie gefitinib (8)
 - c. Monotherapie afatinib (9)
 - d. Monotherapie dacomitinib (10)
 - e. Monotherapie erlotinib (11)
 - f. Combinatietherapie erlotinib + bevacizumab (12)
 - g. Combinatietherapie erlotinib + ramucirumab (13)
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 (14).

EGFR exon 20 inserties (incidentie van 0.9% (5)):

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 (15).

Non-Receptor Tyrosine Kinase (RTK)-addicted NSCLC (met o.a. *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *BRAF* (*BRAF* enkel voor niet rokers) & *NTRK1/2/3* wildtype) (incidentie van 75% (16)):

1. PD-L1 expressie van $\geq 50\%$ (incidentie van 23-28% (17), (18)):
 - 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 (19).
 - b. Behandeling van stadium IIIb/IV non-RTK-addicted NSCLC met een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$: 1^{ste} lijn monotherapie pembrolizumab (20).
2. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met immunotherapie (3).

ALK-fusies (incidentie van 2.4% (16)):

1. Behandeling met stadium IIIb/IV *ALK*-positief NSCLC:

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.

- a. Monotherapie crizotinib (21)
 - b. Monotherapie alectinib (22)
 - c. Monotherapie lorlatinib (23)
 - d. Monotherapie brigatinib (24)
 - e. Monotherapie ceritinib (25)
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 (26).

BRAF p.V600 mutaties (incidentie van 5.7% (3)):

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met *BRAF* p.V600 mutatie: combinatietherapie dabrafenib+trametinib (2).

ROS1-fusies (incidentie van 0.6% (16))

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met *ROS1*-fusie: monotherapie crizotinib (3).

RET-fusie (incidentie van 0.5% (16)):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *RET*-fusie na eerdere behandeling met chemotherapie en/of immuuntherapie: monotherapie selpercatinib is binnen DAP beschikbaar (15).

MET exon 14 skipping (incidentie van 2% (16)):

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 (15).

Overige biomarkers met behandelconsequenties

TP53 mutatie (incidentie van 50% in *EGFR*-gemuteerd NSCLC (27)):

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 (28), terwijl erlotinib + ramucirumab wel effectief is in deze populatie (27). Hierbij moet gezegd worden dat beide behandelopties nooit met elkaar zijn vergeleken.

STK11, *KEAP1* & *KRAS* mutaties, lage Tumor Mutational Burden (TMB) (incidentie van 45% (29), (30)):

1. *STK11*, *KEAP1* & *KRAS* mutaties en een lage TMB zijn prognostische danwel predictieve biomarkers voor de behandeling van NSCLC met immunotherapie (31). Onderzoeken hebben aangetoond dat immunotherapie minder effectief is bij tumoren met bepaalde combinaties van deze biomarkers, bijvoorbeeld bij tumoren met een lage TMB score (32), bij tumoren met een PD-L1-expressie van $\leq 50\%$ en mutaties in *KRAS* en *STK11* of *KEAP1* (33) en bij tumoren met *KEAP1* en *STK11* co-mutaties (34). Andere onderzoeken laten enkel de prognostische waarde van deze biomarkers zien (35), (36).

Beschikbare zorg en bijbehorende biomarkers (niet vergoed via zorgverzekeraars)

NTRK1/2/3 fusies (incidentie van 0.17% (37)-0.24% (38)):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib (39) en entrectinib (40) zijn tumoragnostisch beschikbaar in het VT-Traject (binnen DAP (15)).

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.

Binnenkort verwachte biomarkers en doelgerichte geneesmiddelen met bijbehorende biomarkers: enkele voorbeelden

KRAS G12C mutatie (incidentie van 15% (16)):

1. Meerdere gerichte therapieën zijn in ontwikkeling voor NSCLC met *KRAS* G12C mutaties, waaronder de reeds door EMA goedgekeurde sotorasib (4).

RET-fusie (incidentie van 0.5% (16)):

1. Behandeling van stadium IIIb/IV NSCLC met een *RET*-fusie: monotherapie pralsetinib is in de sluis geplaatst voor dure geneesmiddelen (41).

ROS1-fusies (incidentie van 0.6% (16)):

1. Entrectinib bij gevorderd *ROS*-1 positief NSCLC (42) komt nog niet in aanmerking voor vergoeding vanuit het basispakket in afwachting van nieuwe resultaten.

NRG1-fusies (incidentie van 0.3% (43)):

1. Monotherapie met zenocutuzumab laat veelbelovende resultaten zien voor de behandeling van NSCLC met *NRG1*-fusies (44).

ERBB2/HER2 mutatie (incidentie van 1% (16)):

1. Er loopt onderzoek naar meerdere gerichte therapieën voor de behandeling van gemetastaseerd NSCLC met *ERBB2*/HER2 mutaties, waaronder pyrotinib (45) & trastuzumab-deruxtecan (46), waarbij trastuzumab-deruxtecan reeds FDA goedgekeurd is.

EGFR exon 20 inserties (incidentie van 0.9% (5)):

1. Er loopt onderzoek naar meerdere gerichte therapieën voor de behandeling van gemetastaseerd NSCLC met *EGFR* exon 20 insertie mutaties, waaronder zipalentinib (47).

EGFR-TKI resistentie mutaties:

1. Een groot deel van patiënten die behandeld worden met *EGFR* specifieke TKI's ontwikkelt resistentie-mutaties. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de behandeling van deze resistentie-mutaties. Een voorbeeld hiervan is *MET*-amplificatie welke optreedt in 7-15% van patiënten na 1^{ste} lijn behandeling met osimertinib. Er loopt onderzoek naar de effectiviteit van combinatietherapie osimertinib + tepotinib bij *EGFR*-gemuteerde NSCLC patiënten met *MET*-amplificatie na 1^{ste} lijn behandeling met osimertinib (48). Ook de ORCHARD studie onderzoekt de behandeling van meerdere *EGFR*-resistentie mutaties, waaronder specifieke *MET* alteraties en *ALK/RET*- fusies, bij *EGFR*-gemuteerd NSCLC met progressie na 1^{ste} lijn osimertinib (49).

Bibliografie:

1. IKNL. NKR cijfers [Internet]. Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>
2. Hendriks LEL, Dingemans AMC, De Ruyscher DKM, Aarts MJ, Barberio L, Cornelissen R, et al. Lung Cancer in the Netherlands. *J Thorac Oncol*. 2021 Mar;16(3):355–65.
3. NVALT. Niet kleincellig longcarcinoom Nederlandse Richtlijn. 2020.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;S0923753422047810.
5. Koopman B, Cajiao Garcia BN, Kuijpers CCHJ, Damhuis RAM, van der Wekken AJ, Groen HJM, 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 Jul 20;13(14):3641.
6. NVMO-commissie BOM. Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een gereceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2021.
7. NVMO-commissie BOM. Osimertinib als eerstelijns behandeling voor patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2018.
8. NVMO-commissie BOM. Klinische plaats gefitinib bij NSCLC. 2010.
9. NVMO-commissie BOM. Afatinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd EGFR-mutatiepositief niet-kleincellig bronchuscarcinoom. 2014.
10. NVMO-commissie BOM. Dacomitinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een activerende EGFR-mutatie. 2020.
11. NVMO-commissie BOM. Erlotinib en pemetrexed in de tweede- en/of derde lijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom. 2006.
12. NVMO-commissie BOM. Erlotinib en bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom van het niet-plaveiselceltype met een EGFR-mutatie. 2017.
13. NVMO-commissie BOM. Ramucirumab en erlotinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-mutatie. 2020.
14. NVMO-commissie BOM. Osimertinib als behandeling van NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie. 2017.
15. Laurien Zeverijn EV. Harmonising patient-access programmes the Dutch DRUG Access Protocol platform. 2022.

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.

16. Steeghs EMP, Groen HJM, Schuurung E, Aarts MJ, Damhuis RAM, Voorham QJM, et al. Mutation-tailored treatment selection in non-small cell lung cancer patients in daily clinical practice. *Lung Cancer*. 2022 May;167:87–97.
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018–28.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1540–50.
19. NVMO-commissie BOM. Adjuvante behandeling met atezolizumab na adjuvante chemotherapie bij patiënten met een stadium IB-IIIa NSCLC. 2022.
20. NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2017.
21. NVMO-commissie BOM. Crizotinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2016.
22. NVMO-commissie BOM. Alectinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2018.
23. NVMO-commissie BOM. Lorlatinib als eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking. 2022.
24. NVMO-commissie BOM. Brigatinib als eerste TKI-behandeling van stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking. 2020.
25. NVMO-commissie BOM. Ceritinib als eerstelijns en derdelijns/vierdelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. 2018.
26. Koopman B, Groen HJM, Schuurung E, Hiltermann TJN, Timens W, den Dunnen WFA, et al. Actionability of on-target ALK Resistance Mutations in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Local Experience and Review of the Literature. *Clin Lung Cancer*. 2022 Mar;23(2):e104–15.
27. Nishio M, Paz-Ares L, Reck M, Nakagawa K, Garon EB, Popat S, et al. RELAY, Ramucirumab Plus Erlotinib (RAM+ERL) in Untreated Metastatic EGFR-Mutant NSCLC (EGFR+ NSCLC): Association Between TP53 Status and Clinical Outcome. *Clin Lung Cancer*. 2023 Jul;24(5):415–28.
28. Zhao J, Lin G, Zhuo M, Fan Z, Miao L, Chen L, et al. Next-generation sequencing based mutation profiling reveals heterogeneity of clinical response and resistance to osimertinib. *Lung Cancer*. 2020 Mar;141:114–8.

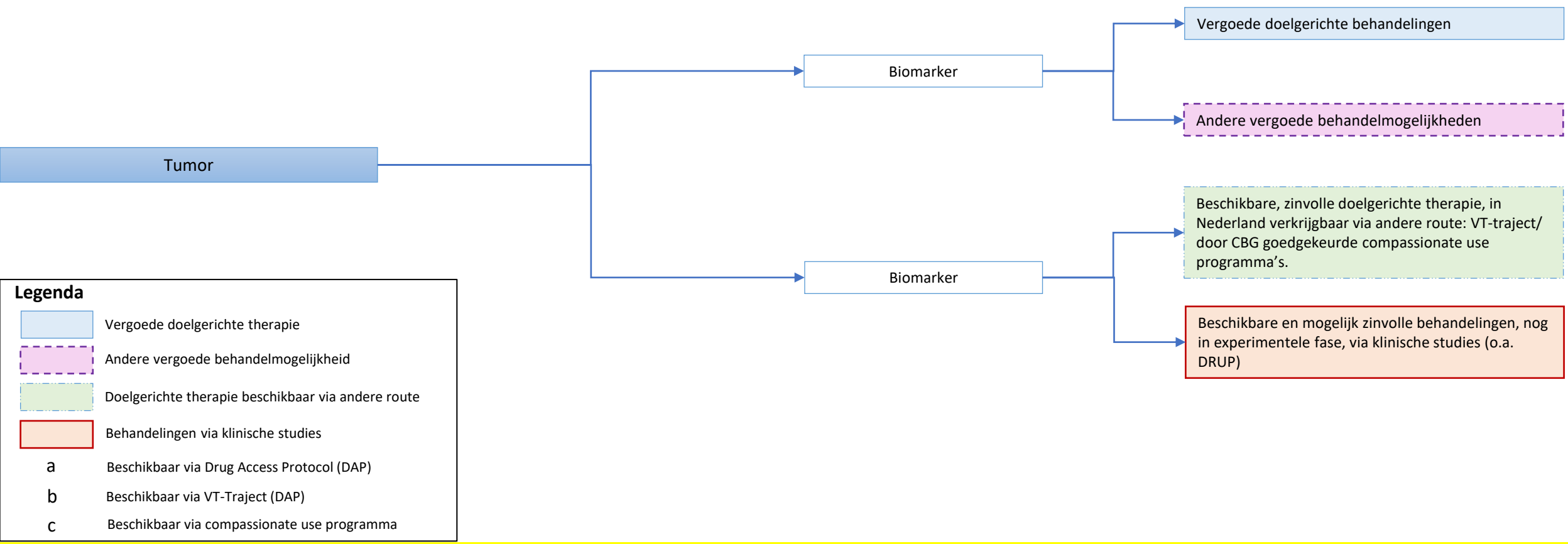
29. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discov.* 2012 May 1;2(5):401–4.
30. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci Signal [Internet]*. 2013 Apr 2 [cited 2023 Jul 5];6(269). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2004088>
31. Khwaja RM, Chu QSC. Present and Emerging Biomarkers in Immunotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Curr Oncol.* 2022 Jan 21;29(2):479–89.
32. Mok TSK, Lopes G, Cho BC, Kowalski DM, Kasahara K, Wu YL, 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. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):377–88.
33. West HJ, McClelland M, Cappuzzo F, Reck M, Mok TS, Jotte RM, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in *KRAS*-mutated non-small cell lung cancer with *STK11*, *KEAP1*, or *TP53* mutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer.* 2022 Feb;10(2):e003027.
34. Arbour K, Shen R, Plodkowski A, Rizvi H, Ni A, Long N, et al. MA19.09 Concurrent Mutations in *STK11* and *KEAP1* is Associated with Resistance to PD-(L)1 Blockade in Patients with NSCLC Despite High TMB. *J Thorac Oncol.* 2018 Oct 1;13(10, Supplement):S424.
35. Papillon-Cavanagh S, Doshi P, Dobrin R, Szustakowski J, Walsh AM. *STK11* and *KEAP1* mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort. *ESMO Open.* 2020;5(2):e000706.
36. Shire NJ, Klein AB, Golozar A, Collins JM, Fraeman KH, Nordstrom BL, et al. *STK11* (*LKB1*) mutations in metastatic NSCLC: Prognostic value in the real world. Souglakos J, editor. *PLOS ONE.* 2020 Sep 3;15(9):e0238358.
37. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Jan;12:175883592097561.
38. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of *NTRK1/2/3* fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol.* 2021 Jul 20;5(1):69.
39. NVMO-commissie BOM. Larotrectinib bij solide tumoren met een *NTRK*-genfusie. 2022.
40. NVMO-commissie BOM. Entrectinib bij solide tumoren met een *NTRK*-genfusie [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nvmo.org/bom/entrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>

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.

41. ZIN. Pakketadvies pralsetinib bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker. 2022.
42. NVMO-commissie BOM. Entrectinib bij het niet-kleincellig longcarcinoom met een ROS1-genfusie. 2022.
43. Jonna S, Feldman RA, Swensen J, Gatalica Z, Korn WM, Borghaei H, et al. Detection of NRG1 Gene Fusions in Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 15;25(16):4966–72.
44. Efficacy and safety of zenocutuzumab, a HER2 x HER3 bispecific antibody, across advanced NRG1 fusion (NRG1+) cancers. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.105
45. Zhou C, Li X, Wang Q, Gao G, Zhang Y, Chen J, et al. Pyrotinib in *HER2* -Mutant Advanced Lung Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2753–61.
46. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2* - Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):241–51.
47. Piotrowska Z, Tan DSW, Smit EF, Spira AI, Soo RA, Nguyen D, et al. Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Ziplertinib Among Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertions. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 29;JCO.23.00152.
48. F Smit E, Doms C, Raskin J, Nadal E, Tho LM, Le X, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in *MET* -amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance. *Future Oncol*. 2022 Mar;18(9):1039–54.
49. Yu HA, Goldberg SB, Le X, Piotrowska Z, Goldman JW, De Langen AJ, et al. Biomarker-Directed Phase II Platform Study in Patients With EGFR Sensitizing Mutation-Positive Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). *Clin Lung Cancer*. 2021 Nov;22(6):601–6.

TOEKOMST MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK: WERKGROEP MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK IN DE ONCOLOGIE

Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen. Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.



Leeswijzer:

Vanwege de snelle ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen bestaat de noodzaak om te testen voor biomarkers en hiervoor moleculaire diagnostiek te verrichten. De inzet van minimaal 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 Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets (MKNT) opgesteld. Deze lijsten zijn in tripartiete werkoverleggen afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

Doel

Voor de samenstelling van de MKNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van biomarkers ("targets") met consequenties voor de behandeling. Het doel hiervan is om de bekendheid van de minimaal te testen biomarkers 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 biomarkers 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 MKNT-lijsten en het begeleidend document dienen als overzicht van de biomarkers die minimaal getest moeten worden, en niet als lijsten van biomarkers 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 biomarkers genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van doelgerichte geneesmiddelen.