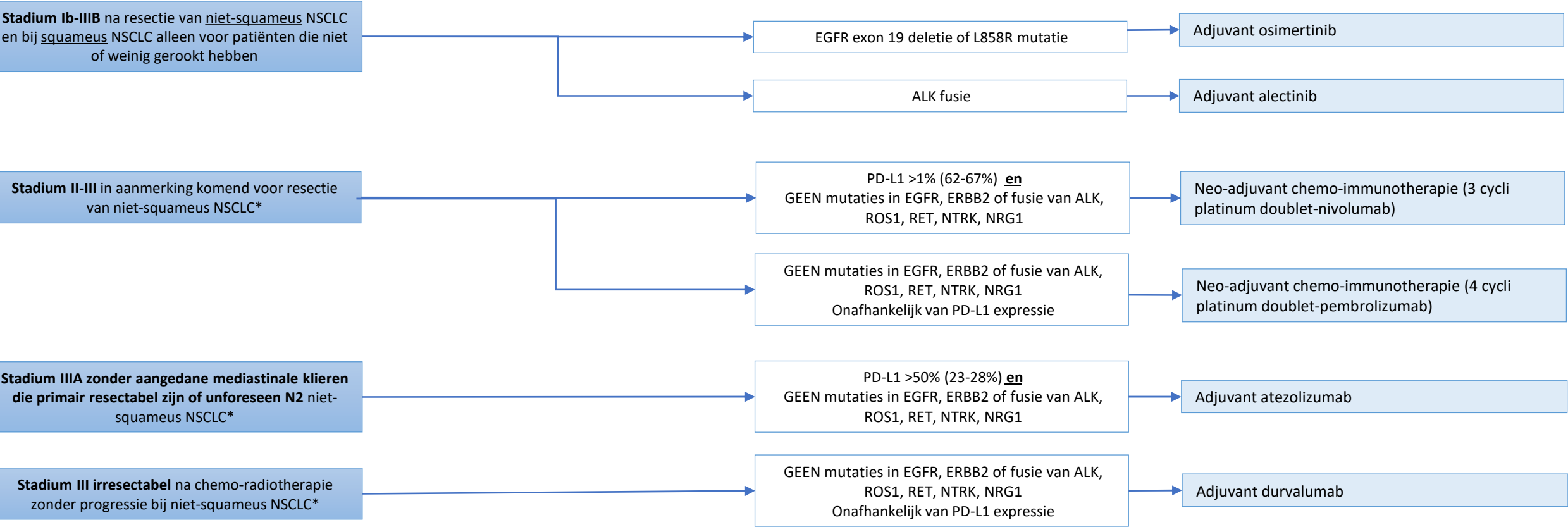


Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard en de richtlijn NSCLC.

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) –1/2



Legenda

Vergoede systeemtherapie

Target met behandelconsequentie voor standaardbehandeling

Systeemtherapie beschikbaar via andere route

Behandelingen via klinische studies
Diagnostiek niet vergoed tenzij ten behoeve van standaardbehandeling breed getest is

a

Beschikbaar via Drug Access Protocol (DAP)

b

Beschikbaar via VT-Traject (DAP)

c

Beschikbaar via compassionate use programma

#

Voor eventuele verwijzing naar klinische genetica op basis van moleculaire afwijking zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)

*

Niet-rokers bij voorkeur niet behandelen met immuuntherapie

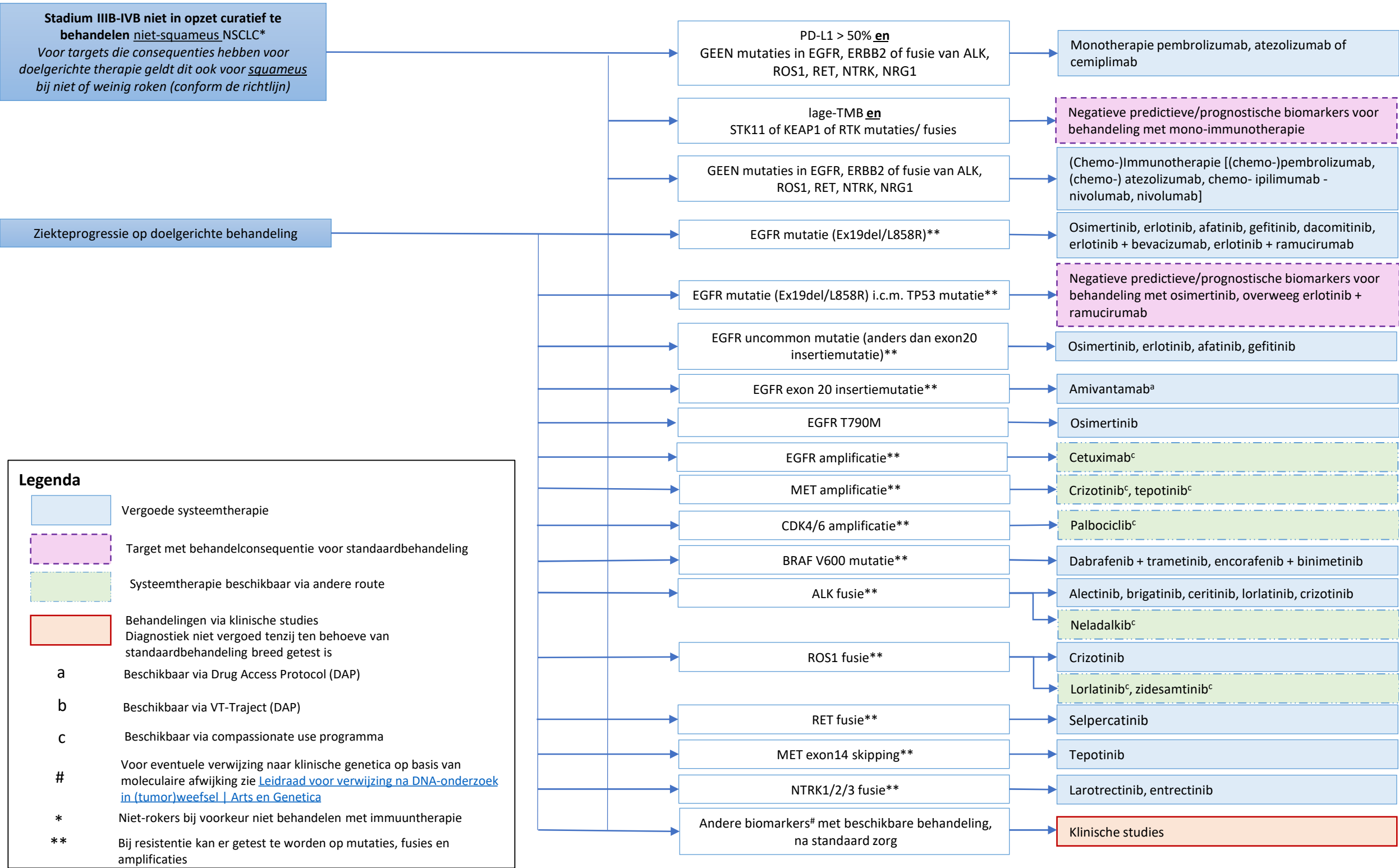
**

Bij resistentie kan er getest te worden op mutaties, fusies en amplificaties

Lijst gaat verder op de volgende pagina

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 en de richtlijn NSCLC.

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) – 2/2



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/beleid/belangrijke-documenten>

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

Algemene adviezen:

In geval van secundaire resistentie tegen een TKI bij patiënten met stadium IV NSCLC wordt geadviseerd diagnostiek te verrichten naar mogelijke resistentiemutaties, -amplificaties en -fusies.

De hieronder genoemde moleculaire diagnostiek adviezen zijn uitsluitend van toepassing op patiënten met niet-squameus NSCLC of squameus NSCLC bij patiënten die niet of weinig gerookt hebben, wanneer deze richting geven aan behandeling met doelgerichte therapie.

In het geval van een behandeladvies met immuuntherapie geldt dit voor rokers. Bij niet-rokers is er een sterke voorkeur om niet te behandelen met immuuntherapie ongeacht gevonden mutatie (inclusief BRAF en MET)

Bij genoemd stadium is de 9^e TNM classificatie gebruikt. In bepaalde gevallen moet rekening gehouden worden met de onderzochte populatie en het label.

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 deletie in *EGFR* exon 19 of *EGFR* exon 21 (L858R) mutatie na complete resectie en adjuvante chemotherapie: adjuvante behandeling met monotherapie osimertinib [2].
2. Behandeling van stadium IIb/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].
4. Behandeling van stadium IIb/IV NSCLC met activerende *EGFR* mutatie anders dan exon 19 del, L858R of exon 20 inserties: Vraag voor patiënten met een uncommon mutatie een behandeladvies aan de regionale Moleculaire Tumor Board en verwijs patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor *EGFR* targeted therapie (zoals afatinib en osimertinib) bij voorkeur naar een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties) [11].

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

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.

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 [12].

ALK-fusies (incidentie van 2.4% [13]):

1. Behandeling van stadium Ib-IIIA NSCLC met een *ALK* fusie na complete resectie en adjuvante chemotherapie: adjuvante behandeling met monotherapie alectinib [14].
2. Behandeling met stadium IIb/IV *ALK*-positief NSCLC:
 - a. Monotherapie crizotinib [15]
 - b. Monotherapie alectinib [16]
 - c. Monotherapie lorlatinib [17]
 - d. Monotherapie brigatinib [18]
 - e. Monotherapie ceritinib [19]
3. 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 [20].

BRAF p.V600 mutaties (incidentie van 5.7% [21]):

1. Behandeling van stadium IIb/IV NSCLC met *BRAF* p.V600 mutatie: combinatietherapie dabrafenib+trametinib [11] of encorafenib + binimetinib [22].

ROS1-fusies (incidentie van 0.6% [13])

1. Behandeling van stadium IIb/IV NSCLC met *ROS1*-fusie: monotherapie crizotinib [11].

RET-fusie (incidentie van 0.5% [13]):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *RET*-fusie na eerdere behandeling met chemotherapie en/of immuuntherapie: monotherapie selpercatinib [12].

MET exon 14 skipping (incidentie van 2% [13]):

1. Behandeling van stadium IIb/IV NSCLC met *MET* exon 14-skipping na eerdere behandeling met immunotherapie en/of platinumbevattende therapie: monotherapie tepotinib [23].

NTRK1/2/3 fusies (incidentie van 0.17% [24] -0.24% [25]):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie: larotrectinib [26] en entrectinib [27].

Non-Receptor Tyrosine Kinase (RTK)-addicted NSCLC bij patiënten die eerder gerookt hebben (met o.a. wildtype *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *ERBB2*, *NTRK1/2/3* & *NRG1*) (incidentie van 75% [13]):

1. PD-L1 expressie van $\geq 1\%$:
 - a. Behandeling van stadium II-III non-RTK-addicted NSCLC bij een PD-L1-expressie van $\geq 1\%$: 3 cycli chemo-immunotherapie (nivolumab) als neo-adjuvante behandeling [28].
 - b. Behandeling van stadium IIb/IV non-RTK-addicted NSCLC bij een PD-L1-expressie van $\geq 1\%$: 2^e lijn pembrolizumab[29].
2. PD-L1 expressie van $\geq 50\%$ (incidentie van 23-28% [30, 31]):
 - 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 [32].

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.

- b. Behandeling van stadium IIIB/IV non-RTK-addicted NSCLC met een PD-L1 expressie van $\geq 50\%$: 1^{ste} lijn monotherapie pembrolizumab, cemiplimab of atezolizumab [11, 33, 34].
3. Onafhankelijk van PD-L1 expressie:
 - a. Behandeling van stadium II-III non-RTK-addicted NSCLC onafhankelijk van PD-L1 expressie: 4 cycli chemo-immunotherapie (pembrolizumab) als neo-adjuvante behandeling [35].
 - b. Behandeling van stadium III irresectabel non-RTK-addicted NSCLC met adjuvant immuuntherapie [11].
 - c. Behandeling van stadium IIIB/IV non-RTK addicted NSCLC ongeacht PDL1 expressie met 1^e lijn chemo-immunotherapie (chemo-pembrolizumab, chemo-atezolizumab, chemo-ipilimumab-nivolumab), of in 2^e lijn met nivolumab of atezolizumab [11].

Behandelingen beschikbaar via Compassionate Use Programma (CUP)

Alleen bij NSCLC worden ook compassionate use programma's voor TKI's die niet door CBG zijn goedgekeurd weergegeven, gezien centralisatie van zorg in de 8 bekende TKI centra (zie voor overzicht de NVALT site).

EGFR amplificatie (incidentie 1%), *MET* amplificatie (incidentie 4%):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *EGFR* amplificatie als resistentiemechanisme na eerdere behandeling met TKI: cetuximab via CUP toegevoegd aan EGFR-TKI [36].
2. Behandeling van stadium IV NSCLC met *MET* amplificatie als resistentiemechanisme na eerdere behandeling met TKI: crizotinib of tepotinib [37] via CUP.

CDK4/6 amplificatie (incidentie <1%)

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *CDK4* of *CDK6* amplificatie als resistentiemechanisme bij of na behandeling met TKI: frequente follow-up gezien verwachte primaire resistentie (1^e CT na 4 weken en interval om de 8 weken) en eventueel palbociclib via CUP bij progressie [36, 38].

ALK-fusies (incidentie van 2.4% [13]):

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *ROS1* fusie en ontwikkelde resistentie tegen ALK remmers: neladalkil [39].

ROS1 fusie (incidentie 0.6%)[13]

1. Behandeling van stadium IV NSCLC met *ROS1* fusie en ontwikkelde resistentie tegen crizotinib: lorlatinib via CUP [40].
2. Behandeling van stadium IV NSCLC met *ROS1* fusie en ontwikkelde resistentie tegen crizotinib: zidesamtinib via CUP in centra die eerdere behandeling in trial verband deden [41].

Overige targets met behandelconsequenties

TP53 mutatie (incidentie van 50% in *EGFR*-gemuteerd NSCLC [42]):

1. Behandeling van stadium IV *EGFR* (met uitzondering van *EGFR* exon 20 T790M mutatie) en *TP53*-gemuteerd NSCLC: Overweeg 1^{ste} lijn combinatietherapie ramucirumab + erlotinib. Er is aangetoond dat osimertinib minder effectief is in *EGFR*-gemuteerde NSCLC met *TP53* mutaties

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.

[43], terwijl erlotinib + ramucirumab wel effectief is in deze populatie [42]. Hierbij moet gezegd worden dat beide behandelopties nooit met elkaar zijn vergeleken.

STK11 of *KEAP1* of Receptor Tyrosine Kinase (RTK) mutaties/ fusies (bv *EGFR/ ALK*) en een lage Tumor Mutational Burden (TMB):

1. *STK11*, *KEAP1* & *RTK* mutaties/fusies en een lage TMB zijn prognostische dan wel predictieve biomarkers voor de behandeling van NSCLC met immunotherapie [44-46]. Onderzoeken hebben aangetoond dat immunotherapie minder effectief is bij tumoren met bepaalde combinaties van deze biomarkers, bijvoorbeeld bij tumoren met een lage TMB score [47], bij tumoren met een PD-L1-expressie van $\leq 50\%$ en mutaties en/of fusies in *RTK* en mutaties in *STK11* of *KEAP1* [48] en bij tumoren met *KEAP1* en *STK11* co-mutaties [49]. Andere onderzoeken laten enkel de prognostische waarde van deze biomarkers zien [50, 51].

NRG1 fusie of *ERBB2* mutatie voor bepalingen voor het in aanmerking komen voor (neo) adjuvante (chemo)immunotherapie of immunotherapie in palliatieve setting:

1. patiënten met *NRG1* fusies reageren in het algemeen niet op chemotherapie of immunotherapie. Dit dient dan ook achterwege gelaten te worden, tenzij een 1^e behandeling met bv chemotherapie kan leiden tot behandeling in studieverband [52].
2. Patiënten met een *ERBB2* mutatie reageren in het algemeen niet op immunotherapie[53].

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.

Referenties

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-gereceerd-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. NVALT *Niet kleincellig longcarcinoom Nederlandse Richtlijn*. 2024.
12. Zeverijn, L.J., et al., *Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform*. *Lancet Oncology*, 2022. **23**(2): p. 198-201.
13. 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.
14. BOM, N.C. *Adjuvant alectinib in gereseceerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2024; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-alectinib-in-gereceerd-alk-positief-niet-kleincellig-longcarcinoom/>.

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. *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>.
16. BOM, N.-c., *Alectinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2018.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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-+.
21. 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.
22. BOM, N.C. *NRS: Encorafenib en binimetinib bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een BRAF-V600E-mutatie*. 2025; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/nrs-encorafenib-en-binimetinib-bij-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-braf-v600e-mutatie/>.
23. BOM, N.C. *NRS: Tepotinib voor het gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een MET exon 14 skipping-mutatie*. 2023; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/nrs-tepotinib-voor-het-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom-met-een-met-exon-14-skipping-mutatie/?meta>.
24. 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**.
25. 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).
26. 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>.
27. 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>.
28. Forde, P.M., et al., *Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2022. **386**(21): p. 1973-1985.
29. BOM, N.C. *Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom*. 2017; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-bij-eerder-behandeld-gevorderd-pd-l1-positief-niet-kleincellig-longcarcinoom/?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.

30. 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.
31. 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.
32. 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>.
33. 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>.
34. BOM, N.C. *Cemiplimab als eerstelijnsbehandeling voor PD-L1-positief gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom*. 2023; Available from: <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2023/november/2023-9/cemiplimab-als-eerstelijnsbehandeling-voor-pd-l1-positief-gemetastaseerd-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
35. BOM, N.C. *Perioperatieve behandeling met pembrolizumab en chemotherapie bij het resectabel niet-kleincellig longcarcinoom*. 2024; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/perioperatieve-behandeling-met-pembrolizumab-en-chemotherapie-bij-het-resectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom/>.
36. Koopman, B., et al., *Relevance and Effectiveness of Molecular Tumor Board Recommendations for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With Rare or Complex Mutational Profiles*. Jco Precision Oncology, 2020. **4**: p. 393-410.
37. Wu, Y.L., et al., *Tepotinib plus osimertinib in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with MET amplification following progression on first-line osimertinib (INSIGHT 2): a multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncology, 2024. **25**(8): p. 989-1002.
38. de Jager, V.D., et al., *Osimertinib and palbociclib in an EGFR-mutated NSCLC with primary CDK4/6 amplification after progression under osimertinib*. Npj Precision Oncology, 2024. **8**(1).
39. Solomon, B.J., et al., *Neladalkil INVL-655) efficacy and safety in patients with ALK-positive solid tumors in the ALKOVE-1 study*. Annals of Oncology, 2025. **36**.
40. Shaw, A.T., et al., *Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial*. Lancet Oncology, 2019. **20**(12): p. 1691-1701.
41. Drilon, A.E., et al., *Pivotal ARROS-1 Efficacy and Safety Data: Zidesamtinib in TKI Pre-treated Patients with Advanced/Metastatic ROS1+NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology, 2025. **20**(10).
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Anagnostou, V., et al., *Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer*. Nature Cancer, 2020. **1**(1): p. 99-+.
46. van de Haar, J., et al., *Combining Genomic Biomarkers to Guide Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer*. Clinical Cancer Research, 2024. **30**(7): p. 1307-1318.

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.

47. 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.
48. 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).
49. 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.
50. 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).
51. Shire, N.J., et al., *STK11 (LKB1) mutations in metastatic NSCLC: Prognostic value in the real world*. *Plos One*, 2020. **15**(9).
52. Drilon, A., et al., *Clinicopathologic Features and Response to Therapy of NRG1 Fusion-Driven Lung Cancers: The eNRGy1 Global Multicenter Registry*. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(25): p. 2791-+.
53. Vathiotis, I.A., et al., *Evolving Treatment Landscape of HER2-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Trastuzumab Deruxtecan and Beyond*. *Cancers*, 2023. **15**(4).

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.

Logboek

Versie 1: 04-08-2023

Versie 2: 08-01-2024

Wijzigingen:

1. Toevoeging neo-adjuvant chemo-immunotherapie bij stadium II/III en PD-L1 >1% (62-67%) en GEEN mutatie in EGFR, MET, BRAF (BRAF alleen bij niet-rokers) of fusie van ALK, ROS1, RET, NTRK;
2. Aanpassing larotrectinib/entrectinib: blauw in plaats van groen wegens vergoede zorg.
3. Toevoeging aan legenda: Bij resistentie dient getest te worden op mutaties
4. Verwijdering binnenkort verwachte biomarkers
5. Verwijdering tabel met mogelijk te testen targets voor studiebehandelingen
6. Verwijdering disclaimer bovenaan de dia
7. Aanpassing lijnen voor ziekteprogressie op doelgerichte behandeling

Versie 3: 03-02-2025

Wijzigingen:

1. Opdeling van vroege stadia (curatieve intentie) op pagina 1 en latere stadia (palliatieve intentie) op pagina 2.
2. Verwijdering percentages in overzichtstabel (alleen in begeleidende tekst laten staan)
3. Toevoeging adjuvant alectinib via CUP bij ALK fusie stadium Ib/IIIB NSCLC (groen vakje)
4. Toevoeging ErbB2 en NRG1 aan testen bij immunotherapie vanwege geen respons op immunotherapie
5. Toevoeging neo-adjuvant chemo-immunotherapie bij stadium II/III en onafhankelijk van PDL1 (en GEEN mutatie in EGFR, MET, BRAF (BRAF alleen bij niet-rokers) of fusie van ALK, ROS1, RET, NTRK;
6. Toevoeging adjuvant durvalumab bij stadium III na chemo-radiotherapie bij geen mutatie in EGFR, MET, BRAF (alleen bij niet-rokers) ErbB2 of fusie van ALK, ROS1, RET, NTRK, NRG1, onafhankelijk van PD-L1 expressie.
7. Toevoeging van cemiplimab bij stadium IIIB/IVB PD-L1 >50% en geen mutatie in EGFR, MET, BRAF (alleen bij niet-rokers) ErbB2 of fusie van ALK, ROS1, RET, NTRK, NRG1.
8. Uitschrijven opties tot chemo-immunotherapie bij stadium IIIB/IV B NSCLC.
9. Toevoeging osimertinib bij EGFR T790M
10. Toevoeging mogelijkheden compassionate use bij resistentie op EGFR therapie:
 - a. Cetuximab bij EGFR amplificatie (groen vakje)
 - b. Crizotinib of tepotinib bij MET amplificatie (groen vakje)
 - c. Palbociclib bij CDK4/6 amplificatie (groen vakje)
11. Toevoeging lorlatinib compassionate use bij ROS1 fusie (groen vakje).
12. Aanpassing selpercatinib bij RET fusie naar reguliere vergoeding en verwijderden verwijzing naar DAP.

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.

13. Aanpassing tepotinib bij MET exon 14 skipping naar reguliere vergoeding en verwijderen verwijzing naar DAP
14. Aanpassing larotrectinib/entrectinib bij NTRK fusie naar reguliere vergoeding en verwijderen verwijzing naar DAP
15. Toevoeging aan legenda over resistentie: '..., fusies en amplificaties'
16. Toevoeging 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.

Versie 4: 23-05-2025

Wijzigingen:

1. Verwijdering adjuvant alectinib via CUP bij ALK fusie stadium Ib/IIIB NSCLC (groen vakje) vanwege vervallen CUP
2. Toevoeging percentages neo-adjuvant chemo-immunotherapie en adjuvant atezolizumab

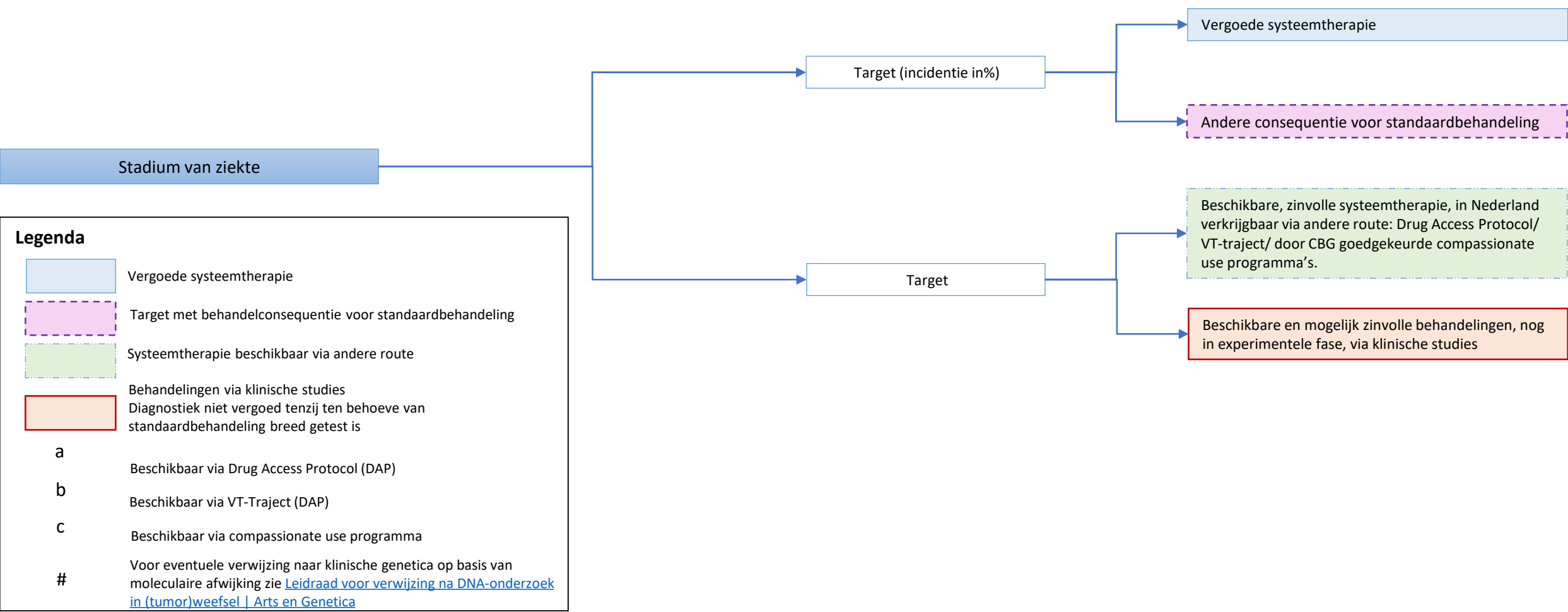
Versie 5: 14-01-2026

Wijzigingen:

1. Toevoeging adjuvant alectinib bij ALK fusie stadium Ib/IIIB NSCLC ivm vergoedingsstatus
2. Aanpassing indicatietekst adjuvant osimertinib en alectinib: hoe om te gaan met niet-rokers squameus NSCLC
3. Aanpassing legenda: * niet rokers bij voorkeur geen immuuntherapie geven met verwijzingen naar indicatie teksten voor immuuntherapie
4. Aanpassing indicatietekst neo-adjuvant chemo-immunotherapie: squameus die niet gerookt weggehaald en vervangen door *
5. Mutatie testen bij immuuntherapie aangepast: BRAF en MET weggehaald; ErbB2 naar ERBB2
6. Aanpassing indicatietekst adjuvant atezolizumab: Stadium IIIA zonder aangedane mediastinale klieren die primair resectabel zijn of unforeseen N2 niet-squameus NSCLC*
7. Aanpassing indicatietekst adjuvant durvalumab: Stadium III irresectabel na chemo-radiotherapie zonder progressie bij niet-squameus NSCLC*
8. Indicatietekst palliatieve behandelingen aangepast om richting te geven aan squameus die niet of weinig gerookt hebben
9. Toevoeging atezolizumab aan PDL1>50% en GEEN mutaties in EGFR, ERBB2 of fusie van ALK, ROS1, RET, NTRK, NRG1
10. Aanpassing bij EGFR i.c.m. TP53 mutatie van voorkeur naar overweeg erlotinib + ramucirumab te geven
11. Toevoeging encorafenib/binimetinib bij stadium IV BRAF V600 mutatie
12. Toevoeging bij ALK fusie: compassionate use neladalkib (groen vakje)
13. Toevoeging bij ROS1 fusie: bij compassionate use zidesamtinib (in groene vakje)
14. Toevoeging logboek

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 níet 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 (CBG) goedgekeurde compassionate use programma's. Daarnaast worden targets genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van systeemtherapie.