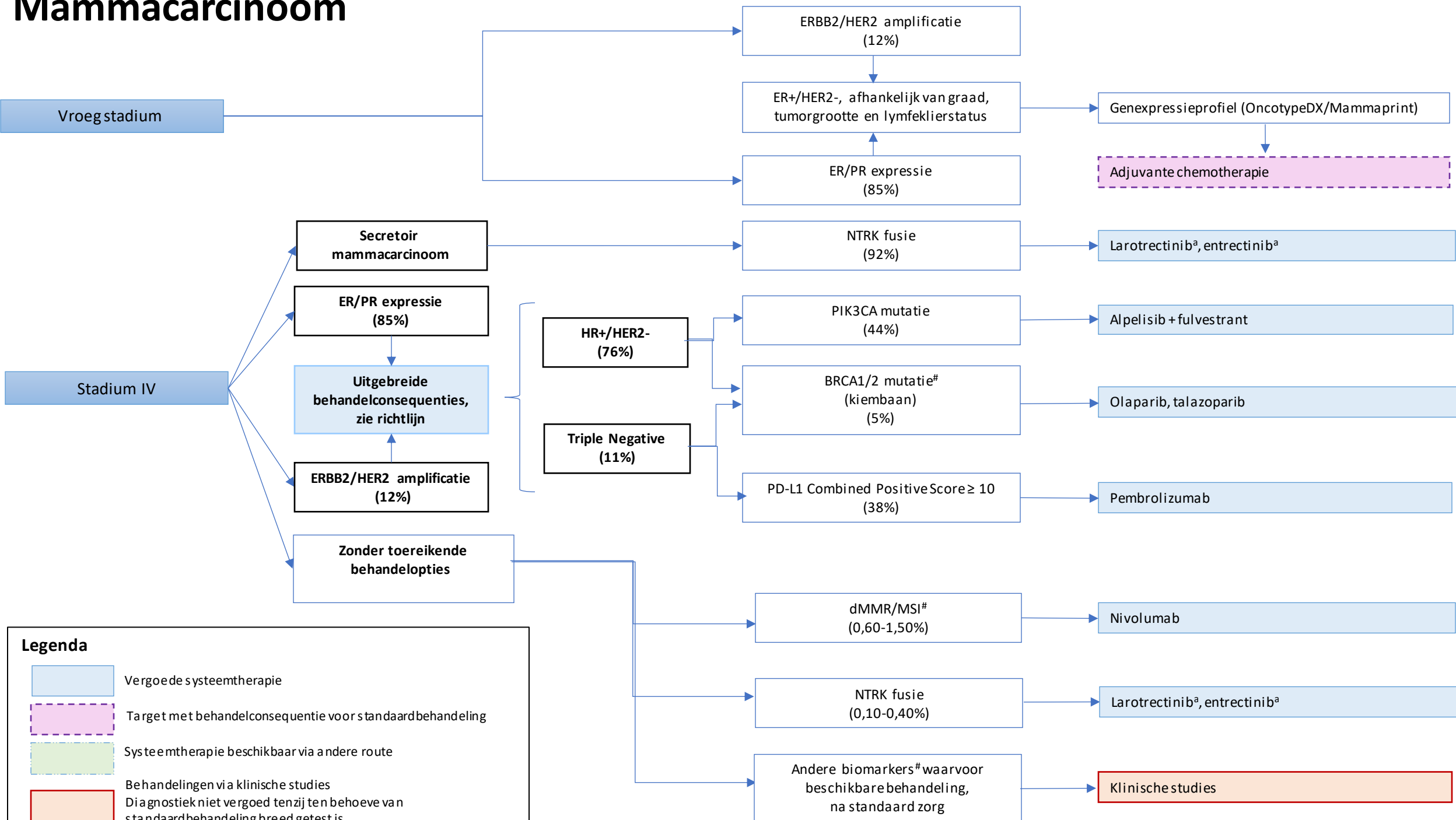


Mammacarcinoom



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](https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/)

Mammacarcinoom

In 2021 kregen 18.000 patiënten de diagnose mammacarcinoom in Nederland. Hiervan had 8% (n=1440) stadium III en 5% (n=900) stadium IV ziekte [1].

Vergoede zorg en bijbehorende targets

Progesteron receptor/Estrogeen receptor (PR/ER) expressie, immunohistochemisch (incidentie van 85% [1]):

1. In de adjuvante en gemetastaseerde setting speelt de bepaling van de oestrogeen-receptor (ER) en progesteron-receptor (PR) een belangrijke rol voor de verdere behandeling en prognose [2].

HER2/*ERBB2* amplificatie (incidentie van 12% [1]):

1. In de adjuvante en gemetastaseerde setting speelt de bepaling van HER2/*ERBB2* amplificatie een belangrijke rol voor de verdere behandeling en prognose [2].

Genexpressie profilering:

1. Estrogeen receptor positieve en HER2-negatieve tumoren komen, bij een bepaalde combinatie van gradering, tumorgrootte en lymfeklierstatus, in aanmerking voor genexpressieprofilering met OncotypeDX of Mammaprint ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie [2].

PD-L1 Combined Positive Score (CPS) \geq 10 (incidentie van 38% [3]):

1. Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom met een PD-L1 expressie met een CPS \geq 10: combinatietherapie pembrolizumab + chemotherapie in de 1^{ste} lijn [4].

BRCA1/2-pathogene variant, kiembaan (incidentie van 5% [5], met 90% biallelisch [6]):

1. Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom met een kiembaan *BRCA1/2*-pathogene variant die eerder met een antracycline en een taxaan behandeld zijn. HR-positieve tumoren moeten eerder behandeld zijn met endocriene therapie.
 - a. Monotherapie olaparib [7].
 - b. Monotherapie talazoparib [8].
2. Bij een deel van de patiënten zal de kiembaan *BRCA1/2* analyse reeds eerder zijn verricht, bijvoorbeeld in verband met keuze van operatiebeleid of jonge leeftijd.

PIK3CA-mutatie (incidentie van 44% [9]):

1. Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met een *PIK3CA*-mutatie, na eerdere behandeling met een aromataseremmer: combinatietherapie apelisib+fulvestrant [10].

MSI-High of dMMR (incidentie van 0,63% [11] tot 1,50% [12]):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met MSI-High of dMMR die hebben gefaald op standaardbehandelingen: nivolumab is tumor-agnostisch beschikbaar [13].

Vergoede zorg en bijbehorende targets via DAP

NTRK1/2/3-fusies (Incidentie van 0,10%-0,40% [14, 15]. Binnen het zeer zeldzame secretair mammacarcinoom (0,015% van de mammacarcinomen) is de incidentie 92% [16]):

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 lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib [17] en entrectinib [18] zijn tumoragnostisch beschikbaar via DAP [19].

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:

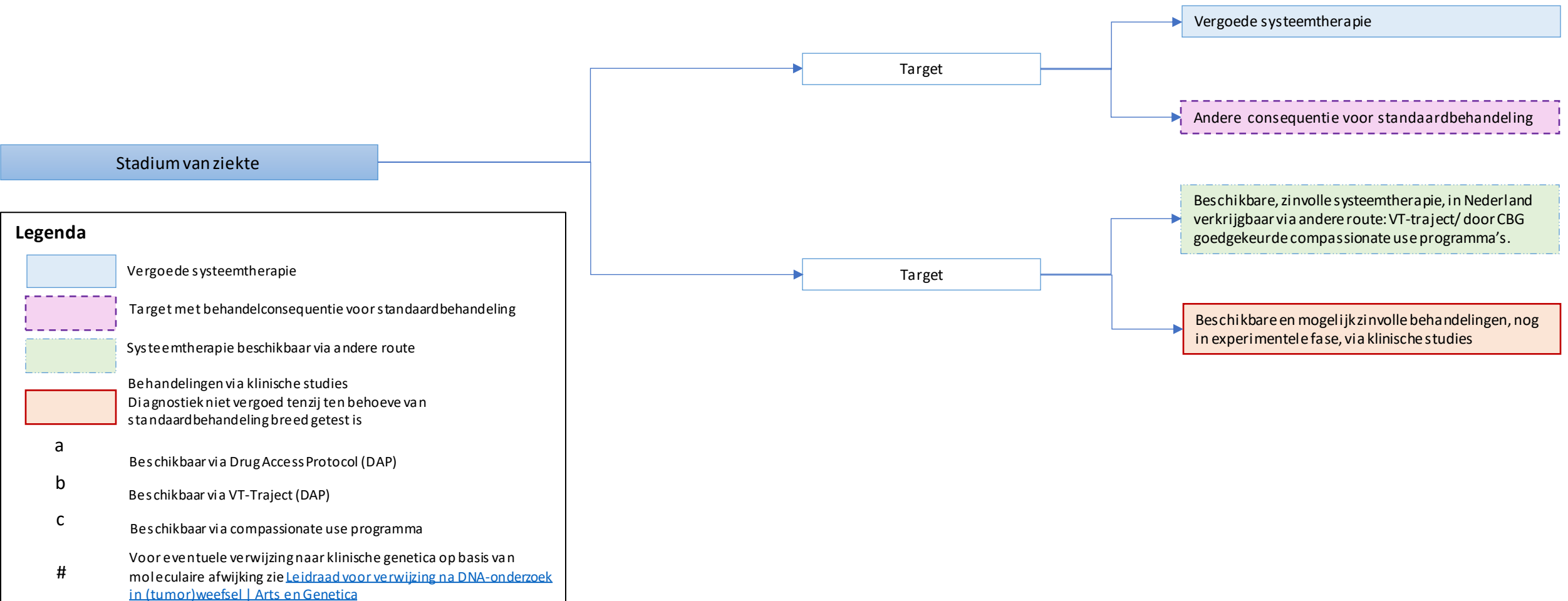
1. IKNL *Incidentie borstkanker*. 2023.
2. NABON *Borstkanker Nederlandse Richtlijn*. 2020.
3. Cortes, J., et al., *Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial*. *Lancet*, 2020. **396**(10265): p. 1817-1828.
4. BOM, N.-c. *Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij het lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mamma carcinoom*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-en-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-bij-het-lokaal-irresectabel-gerecidiveerd-of-gemetastaseerd-tripelnegatief-mammacarcinoom/?meta>.
5. Robson, M., et al., *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(6): p. 523-533.
6. Sokol, E.S., et al., *Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity*. *Jco Precision Oncology*, 2020. **4**: p. 442-465.
7. BOM, N.-c. *Olaparib bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-negatief mamma carcinoom en een BRCA-kiembaanmutatie*. 2019; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-bij-patiënten-met-een-gemetastaseerd-her2-negatief-mammacarcinoom-en-een-brca-kiembaanmutatie/?meta>.
8. BOM, N.-c. *Talazoparib bij een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mamma carcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie*. 2019; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/talazoparib-bij-een-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-brca-kiembaanmutatie/?meta>.
9. Chen, J.W., et al., *Comparison of PIK3CA Mutation Prevalence in Breast Cancer Across Predicted Ancestry Populations*. *Jco Precision Oncology*, 2022. **6**.
10. BOM, N.-c. *Alpelisib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mamma carcinoom met een PIK3CA-mutatie*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/alpelisib-bij-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-hr-positief-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-pik3ca-mutatie/?meta>.
11. Vidula, N., et al., *Detection of microsatellite instability high (MSI-H) status by targeted plasma-based genotyping in metastatic breast cancer*. *Npj Breast Cancer*, 2022. **8**(1).
12. Bonneville, R., et al., *Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types*. *Jco Precision Oncology*, 2017. **1**.
13. Nederland, Z. *Farmacotherapeutisch rapport nivolumab (Opdivo®) bij de behandeling van dMMR/MSI solide tumoren na standaardbehandeling*. 2022; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2022/06/23/standpunt-nivolumab-opdivo-bij-dmmr--of-msi-tumoren>.
14. 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**.
15. 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).

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. Horowitz, D.P., et al., *Secretory carcinoma of the breast: Results from the survival, epidemiology and end results database*. *Breast*, 2012. **21**(3): p. 350-353.
17. 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>.
18. 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>.
19. Zeverijn, L.J., et al., *Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform*. *Lancet Oncology*, 2022. **23**(2): p. 198-201.

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.