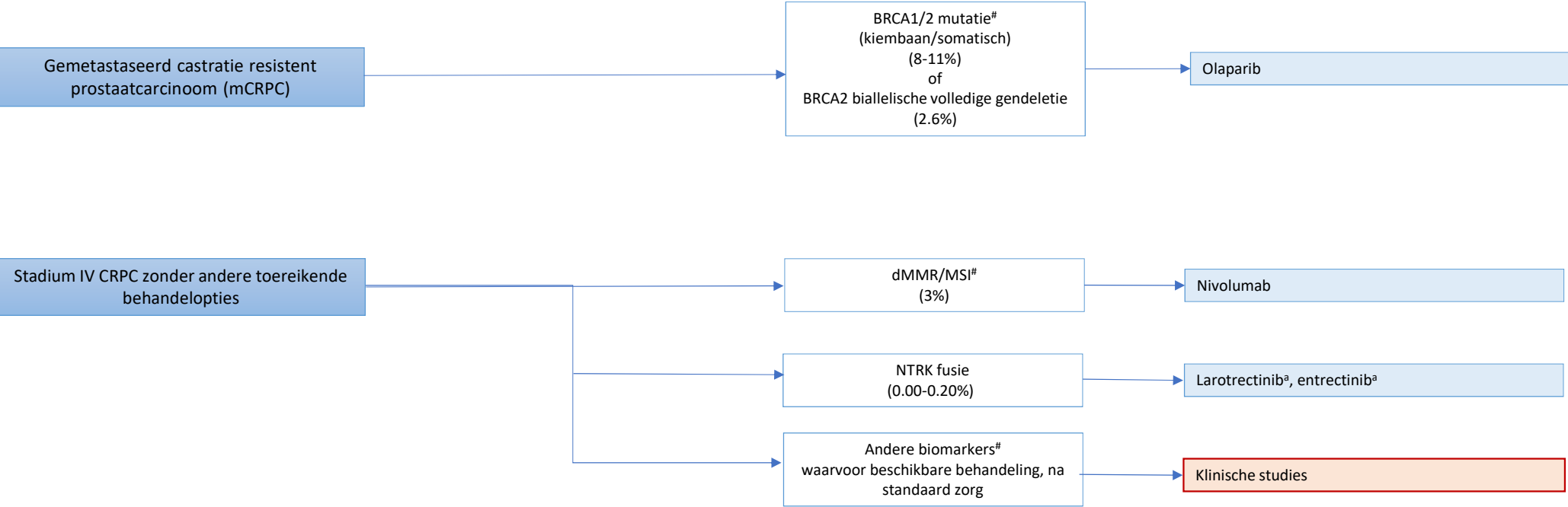


Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

# Prostaatcarcinoom



**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](#)

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.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/>

## Prostaatcarcinoom

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 12.000 patiënten prostaatcarcinoom. Hiervan wordt de jaarlijkse incidentie castratie-resistent prostaatcarcinoom ingeschat op 3000, waarvan 85% gemetastaseerde ziekte heeft (n=2550) [1].

### Vergoede zorg en bijbehorende targets

*BRCA1/2* mutatie, kiembaan en/of somatisch (incidentie van 11-13% [2, 3], waarvan 25% een biallelisch verlies van het gehele *BRCA2* gen betreft [3]):

1. Behandeling van mCRPC met *BRCA1/2*-mutatie (kiembaan en/of somatisch) na eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron: monotherapie olaparib [4]. Overigens worden de beste resultaten gevonden bij patiënten met een biallelisch *BRCA2* verlies op basis van een 'deep deletion', mogelijk omdat bij een 'deep deletion' moeilijker resistentie tegen PARP-remmers kan ontstaan [5]. Voor de detectie van biallelisch verlies van *BRCA2* is een genomisch profiel dat breder is dan de *BRCA1* en *BRCA2* genen essentieel. Het is biologisch zeer aannemelijk dat beide allelen van *BRCA1* of *BRCA2* geïnactiveerd moeten zijn om een effect van PARP-remmers te verwachten. Tumoren waarin de kiembaan mutatie verloren is gegaan (dit is het geval in 10% van erfelijke aanleg [6]) of waarin slechts één allel is aangedaan lijken ook geen verhoogde gevoeligheid voor PARP-remmers te hebben [7]. Inactivatie van beide allelen in de tumor is echter niet altijd eenduidig vast te stellen. De toegevoegde waarde van het bepalen van genomische instabiliteit als marker voor homologe recombinatiedeficiëntie (HRD) om meer zekerheid te geven over de bialleliciteit van een aberratie en de te verwachten effectiviteit van olaparib is vooralsnog onduidelijk. In tumoren met MSI kunnen frameshift mutaties in mononucleotide repeats van *BRCA1/2* beschouwd worden als passenger mutatie tenzij duidelijk 2 allelen zijn geïnactiveerd of HRD is aangetoond.

MSI-High of dMMR (incidentie van 3% in mCRPC [2, 8]):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met MSI-High of dMMR die hebben gefaald op standaardbehandelingen: nivolumab is tumor-agnostisch verkrijgbaar [9].

### Vergoede zorg en bijbehorende targets via DAP

*NTRK1/2/3* fusies (incidentie van 0,00%-0,20% [10, 11]):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib [12] en entrectinib [13] zijn tumor-agnostisch beschikbaar via DAP [14].

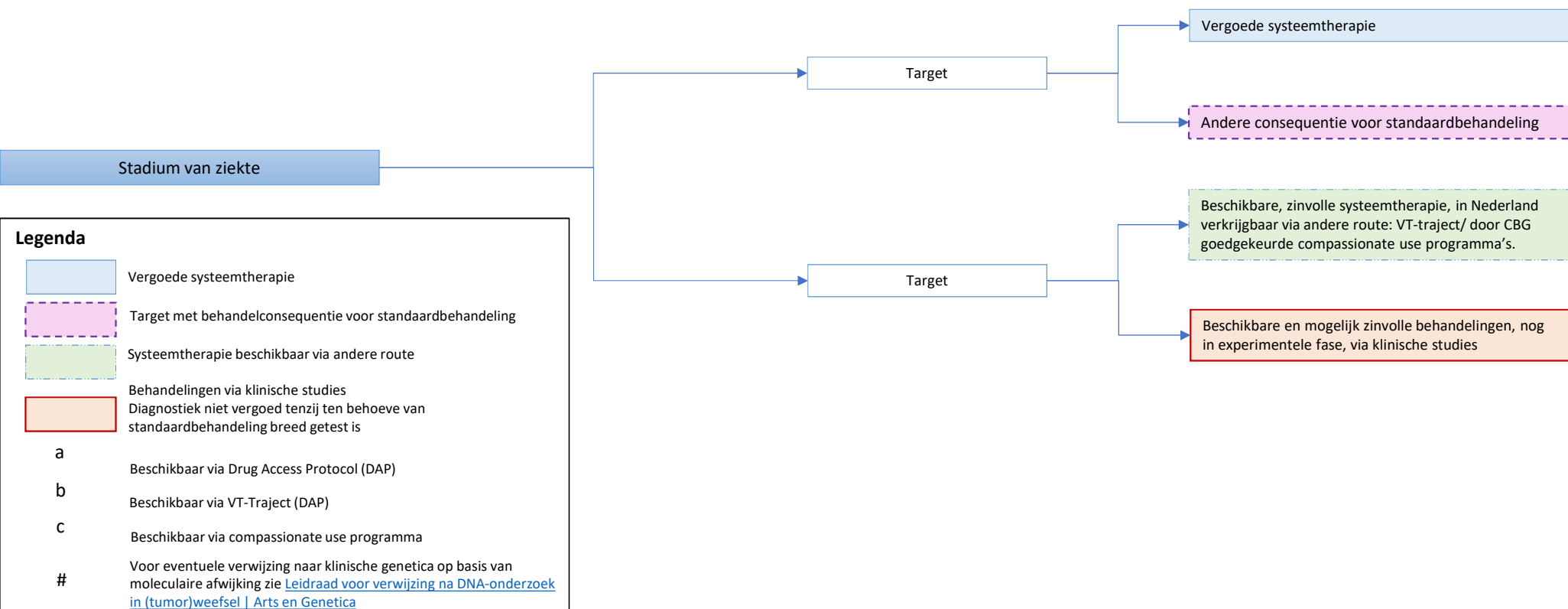
**Disclaimer:** Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

## Bibliografie:

1. Nederland, Z. *Verbetersignalement Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij patienten met castratie refractair prostaatcarcinoom*. 2016.
2. Robinson, D., et al., *Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer*. *Cell*, 2015. **161**(5): p. 1215-1228.
3. 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.
4. BOM, N.-C. *Olaparib bij gemetastaseerd castratieresistent BRCA-gemuteerd prostaatcarcinoom na eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-bij-gemetastaseerd-castratieresistent-brca-gemuteerd-prostaatcarcinoom-na-eerdere-behandeling-met-enzalutamide-of-abirateron/?meta>.
5. Carreira, S., et al., *Biomarkers Associating with PARP Inhibitor Benefit in Prostate Cancer in the TOPARP-B Trial*. *Cancer Discovery*, 2021. **11**(11): p. 2812-2827.
6. Koster, R., et al., *Impact of genetic counselling strategy on diagnostic yield and workload for genome sequencing-based tumour diagnostics*. *Genet Med*, 2023: p. 101032.
7. Mateo, J., et al., *Olaparib for the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2024. **42**(5).
8. Abida, W., et al., *Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade*. *Jama Oncology*, 2019. **5**(4): p. 471-478.
9. 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>.
10. 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**.
11. 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).
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.