

NVMO

Zorgpad Brede moleculaire diagnostiek in gevorderde solide tumoren bij volwassenen

Route van diagnostiek naar behandeling

NVMO CieKNT
21-11-2025

Inhoud

1. Introductie	2
1.1 Aanleiding.....	2
1.2 Zorgpad Breed.....	2
1.3 Achtergrond: genfusies en geneesmiddelen	2
1.4 Uitdagingen en kansen	3
2. Doelstellingen	4
2.1 Primaire doelstellingen	4
2.2 Secundaire doelstellingen.....	4
3. Zorgpad Breed	5
3.1 Route van diagnostiek naar behandeling	5
3.1.1 Inclusie- en exclusiecriteria	5
3.1.2 Diagnostische procedure en verwijzing (stap 1 t/m 11)	6
3.1.3 Prospectieve dataverzameling	8
3.1.4 Informed consent	8
3.1.5 Registratie van patiënten.....	8
3.1.6 Registratie van klinische en genomische data.....	8
4. Zorgevaluatie	9
Flowchart Zorgpad Brede moleculaire diagnostiek.....	11
Literatuur.....	12

1. Introductie

1.1 Aanleiding

De ontwikkeling van dit zorgpad is gestart naar aanleiding van de opname van de tumoragnostische geneesmiddelen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) in het basispakket per 1 september 2023 voor de laatste lijns behandeling van volwassenen en kinderen met solide tumoren met een NTRK genfusie [1].

In 2025 is ook het geneesmiddel selpercatinib (Retsevmo®) tumoragnostisch beschikbaar gekomen als laatste lijns behandeling voor volwassenen met gevorderde RET-fusie-positieve solide tumoren. Deze behandeling kan worden verkregen via het DRUG-Access-Protocol (DAP) [2, 3]. Deze ontwikkelingen vormden aanleiding voor totstandkoming van het Zorgpad tot de huidige versie.

Zowel NTRK- als RET-genfusies komen zeldzaam voor bij solide tumoren, wat leidt tot een diagnostisch dilemma. Enerzijds zijn er effectieve, tumoragnostisch geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar, maar anderzijds is de kans op het vinden van deze zeldzame moleculaire afwijkingen klein, terwijl moleculaire diagnostiek relatief kostbaar is. Deze discrepantie kan in de praktijk leiden tot terughoudendheid bij het aanvragen van dergelijke testen.

1.2 Zorgpad Breed

Om te voorzien in gelijke toegang tot brede moleculaire diagnostiek en toegang tot nieuwe geneesmiddelen te waarborgen is dit zorgpad 'Brede moleculaire diagnostiek in gevorderde solide tumoren bij volwassenen - route van diagnostiek naar behandeling', afgekort "Zorgpad Breed", ontwikkeld. Zorgpad Breed is van toepassing op alle solide tumoren bij volwassenen (≥ 18 jaar), met uitzondering van patiënten die vroeg in het behandeltraject al brede moleculaire diagnostiek hebben gehad, zoals vaak het geval is bij bv het niet-kleincellig longcarcinoom (excl. plaveiselcelcarcinoom).

Het zorgpad is toekomstbestendig ingericht. Dit betekent dat als er in de toekomst meer registraties voor tumoragnostische behandelingen beschikbaar komen voor zeldzame moleculaire targets bij solide tumoren, het zorgpad al voorziet in de benodigde diagnostiek hiervoor.

1.3 Achtergrond: genfusies en geneesmiddelen

NTRK-remmers zijn onder andere geïndiceerd voor patiënten met solide tumoren met een aangetoonde NTRK-genfusie, waarvoor geen toereikende reguliere behandeloptie meer voorhanden is [4-10].

Doordat entrectinib en larotrectinib zonder voorbehoud zijn opgenomen in het basispakket, is aan het veld (beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen) overgelaten om te bepalen bij welke patiënten getest wordt. In theorie kunnen alle tumortypen worden getest, ook typen zeer lage prevalentie ($<1\%$) van een NTRK-genfusie.

Uit de budgetimpactanalyse van Zorginstituut Nederland (ZIN), gedateerd juli 2023, blijkt dat op basis van de huidige toelating jaarlijks 25.000 volwassen patiënten moeten worden getest, waarbij naar verwachting 100 – 200 volwassen patiënten met een solide maligniteit een NTRK-genfusie zullen hebben [10]. Dit betekent een Number Needed to Test (NNT) van 125-250 om één patiënt met een behandelbare NTRK-genfusie op te sporen.

In de praktijk zal het aantal patiënten dat getest zal worden op NTRK en RET fusies lager liggen. Uitsluitend patiënten die na huidige lijn therapie geen zinvolle reguliere behandelopties (meer) hebben en fit zijn voor systemische behandeling en bereid zijn daarvoor eventueel naar een ander ziekenhuis te reizen, zullen brede diagnostiek in het kader van dit zorgpad ondergaan*.

Selpercatinib is geïndiceerd voor patiënten met een RET-fusiepositieve solide tumor, waarvoor geen reguliere behandeloptie meer voorhanden is [2]. Deze behandeling is tumoragnostisch beschikbaar via het DRUG-Access-Protocol en daarmee is de moleculaire diagnostiek naar RET-genfusies vergoede zorg [3]. Ook hier geldt echter dat de prevalentie van een RET-fusie in de meeste tumortypen zeer laag is (<1%), wat leidt tot een hoge NNT om één patiënt met een RET-fusie op te sporen.

1.4 Uitdagingen en kansen

Het beschikbaar zijn van deze middelen, in combinatie met de zeldzaamheid van de genfusies, brengt een spanningsveld met zich mee. De financiële impact op het zorgbudget kan groot zijn en verdringt daarmee mogelijk andere zorg, wat een drempel vormt voor inzet van de moleculaire diagnostiek naar deze zeldzame genfusies. Hierdoor is de toegang tot deze geneesmiddelen niet vanzelfsprekend en is er risico op ongelijkheid van zorg binnen Nederland.

Tegelijkertijd biedt het inrichten van een zorgpad juist kansen om brede moleculaire diagnostiek –die nu versnipperd en niet uniform wordt ingezet - zo efficiënt en effectief mogelijk te organiseren met gelijke toegang voor alle patiënten in Nederland. Hiermee kan tevens de NNT worden verlaagd, door aanvullende aangrijpingspunten voor behandeling of deelname aan studies te identificeren.

Naast het diagnostisch dilemma is er in het veld behoefte aan real-world data, zoals de incidentie van NTRK-genfusies en de effectiviteit van NTRK-remmers in de Nederlandse praktijkpopulatie. Het zorgpad biedt ook hier kansen voor. Voor RET-genfusies en selpercatinib vindt dergelijke registratie plaats binnen DAP.

** In de praktijk zal het naar schatting gaan om maximaal 5000 patiënten per jaar in Nederland. Deze schatting is gebaseerd op (1) het aantal patiënten dat jaarlijks wordt verwezen voor vroegklinische studies en (2) het aantal patiënten met een zeldzame vorm van kanker waarvoor geen goede standaard behandeling bestaat en die aan de hiervoor genoemde voorwaarden voor diagnostiek binnen dit zorgpad voldoen (bron: DRCP).*

2. Doelstellingen

2.1 Primaire doelstellingen

- Het realiseren van gelijke toegang tot moleculaire diagnostiek t.b.v. tumoragnostische doelgerichte behandelingen, zoals NTRK-remmers en selpercatinib in Nederland.
- Het doelmatig en eenduidig inzetten van brede moleculaire diagnostiek binnen het zorgpad.
- Het prospectief verzamelen van data over de incidentie van tumoragnostische targets en de effectiviteit van behandelingen en kans op respons, uitgedrukt in behandelduur en overleving vanaf de start van de behandeling.

2.2 Secundaire doelstellingen

- Het analyseren van de incidentie van andere behandelbare moleculaire targets dan NTRK- en RET-genfusies op basis van de uitkomsten van breed testen
- Het vaststellen van het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor (experimentele) doelgerichte behandelingen, gebaseerd op de uitkomsten van breed testen.
- Het onderzoeken van de haalbaarheid van uitvoering van dit zorgpad in perifere ziekenhuizen, binnen een shared-care model.
- Zicht krijgen op de inzet en het gebruik van brede moleculaire testen
- Evalueren of de logistiek voor brede moleculaire diagnostiek zoals beschreven in dit zorgpad voor alle klinieken en patiënten haalbaar is.

3. Zorgpad Breed

Het zorgpad bestaat uit twee deelpaden:

1. Beschrijving van de route voor moleculaire diagnostiek in het kader van dit zorgpad
 - a. de route van diagnostiek naar behandeling (paragraaf 3.1)
 - b. het proces van prospectieve dataregistratie en zorgevaluatie (paragraaf 3.2)
2. Zorgevaluatie (paragraaf 4)

Vanwege de verschillende logistieke stappen is een goede samenwerking tussen perifere en academische zorgverleners essentieel voor het slagen van dit zorgpad. Consistente communicatie en tijdige terugkoppeling vanuit de MTB's worden als randvoorwaardelijk beschouwd voor de effectiviteit van dit zorgpad.

3.1 Route van diagnostiek naar behandeling

Met deze route willen we bereiken dat brede moleculaire diagnostiek op een gecoördineerde en gecontroleerde wijze wordt ingezet. Even belangrijk is een zorgvuldige interpretatie van de testuitslagen en het correct vaststellen van een behandelindicatie.

3.1.1 Inclusie- en exclusiecriteria

Patiënten komen in aanmerking voor brede moleculaire diagnostiek in het kader van dit zorgpad indien zij voldoen aan de volgende in- en exclusiecriteria:

Inclusiecriteria:

- 18 jaar of ouder
- Histologisch bewezen diagnose van een solide tumor
- WHO Performance status van 0-2 en fit voor systemische behandeling
- Lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of wanneer (uitgebreide) chirurgische resectie naar verwachting ernstige morbiditeit met zich meebrengt
- Patiënt ondergaat momenteel, of is progressief onder, laatste lijn reguliere systemische behandeling, waarna geen standaard systemische behandeling meer beschikbaar is met aantoonbare overlevingswinst of klinische relevantie volgens actuele richtlijnen of behandelprotocollen.
- Actieve behandelwens
- Bereidheid om voor de behandeling naar een ander ziekenhuis te reizen indien nodig
- Patiënten die eerder brede diagnostiek hebben gehad die een heranalyse van de data krijgen of bij wie reeds een NTRK of RET fusie bekend is.

Exclusiecriteria:

- Contra-indicatie voor systemische therapie

3.1.2 Diagnostische procedure en verwijzing (stap 1 t/m 11)

1. De behandelend internist-oncoloog stelt indicatie voor brede moleculaire diagnostiek binnen het Zorgpad Breed, conform in- en exclusiecriteria genoemd in paragraaf 3.1.1 en vraagt geschreven informed consent (zie paragraaf 3.2) aan patiënt voor anonieme opname van diens gegevens in de zorgevaluatie.
2. De behandelend internist-oncoloog vraagt brede moleculaire diagnostiek (MDx) aan bij het pathologie laboratorium van het eigen ziekenhuis onder vermelding van *Zorgpad Breed*.
3. Het betreffende PA laboratorium draagt zorg dat deze diagnostiek/heranalyse volgens de afspraken in het regionale oncologienetwerk bij een ISO-gecertificeerd MDx laboratorium wordt verricht conform de geldende kwaliteitseisen van beroepsvereniging (NVVP). Naast een histologisch weefselbiopt is moleculaire profilering in principe ook betrouwbaar mogelijk op cytologische preparaten, mits er voldoende tumorcellen aanwezig zijn. Het gebruik van ctDNA in bloed (liquid biopsy) voor de detectie van NTRK- en RET-fusies wordt momenteel als onvoldoende sensitief beschouwd.
4. Bij alle patiënten die voldoen aan de in- en exclusiecriteria wordt brede moleculaire diagnostiek uitgevoerd met minimaal één van de volgende testcombinaties:
 - Parallel RNA-gebaseerd NGS panel + DNA-gebaseerd NGS panel (>1Mb)
 - Parallel RNA-gebaseerd NGS panel + whole exome sequencing (WES)
 - Parallel Whole transcriptome sequencing (WTS) + DNA-gebaseerd NGS panel (>1Mb) of WES
 - DNA-gebaseerd NGS panel (>1Mb) waarin ook alle fusiegenen kunnen worden gedetecteerd
 - Bovenstaande testen kunnen worden uitgevoerd op (gearchiveerd) FFPE weefsel.
 - Whole genome sequencing (WGS)
 - Indien in het betreffende ziekenhuis ervaring is met afname van vriesbiopten en de logistiek hieromtrent op orde is, kan overwogen worden om het WGS-biopt lokaal af te nemen.
 - Indien in het betreffende ziekenhuis deze ervaring onvoldoende aanwezig is kan patiënt hiervoor verwezen worden naar een academisch ziekenhuis in de regio of het AVL, alwaar het WGS-biopt afgenomen kan worden.
5. Het uitvoerend MDx laboratorium draagt zorg voor de uitvoering en verslaglegging binnen de geldende normdoorlooptijden voor moleculaire diagnostiek (>80% binnen 10 werkdagen). Alle moleculaire bevindingen van predictieve biomarkers die van belang zijn voor reguliere behandelingen, lopende of binnenkort verwachte klinische studies (waaronder DRUP), CBG-goedgekeurde compassionate use programma's, en on/off label-toepassingen, dienen minimaal te worden gerapporteerd en vastgelegd in PALGA.
6. De aanvragend internist-oncoloog meldt patiënt aan voor het regionale MTB zodra de resultaten van de brede moleculaire diagnostiek beschikbaar zijn. De MTB dient te voldoen aan de eisen zoals beschreven in het NVVP kwaliteitsstandaard 'Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de Oncologie' (2023, herzien 2025). Het MTB aanmeldingsformulier geldt tegelijk als zorgpad registratieformulier. De verzending hiervan naar de dataregistratie is verantwoordelijkheid van de voorzitter van het MTB. Deze taak mag gedelegeerd worden, al naar gelang lokale wensen/mogelijkheden.

7. De behandelmogelijkheden naar aanleiding van de uitslag van de brede diagnostiek worden besproken in de moleculaire tumor board in het academische ziekenhuis/AVL in de oncologische regio waarbij het betreffende ziekenhuis is aangesloten.
Uitgangspunt en voorwaarde is dat iedere patiënt binnen dit zorgpad besproken wordt op een MTB voor goede en consequente registratie. De behandelend internist-oncoloog sluit bij voorkeur aan bij de bespreking van de casus. Na bespreking in de MTB wordt een duiding van de testresultaten, inclusief een behandeladvies, per ommekeer verstuurd aan de behandelend internist-oncoloog.
8. Wanneer de indicatie gesteld wordt voor behandeling met een NTRK-remmer dan wel selpercatinib zal behandeling plaatsvinden in een van de DAP ziekenhuizen. Patiënt kan in dit geval voor de behandeling verwezen worden naar het betreffende ziekenhuis.
9. Indien een druggable target wordt gedetecteerd waarvoor behandeling in het verwijzend centrum plaats kan vinden (bijvoorbeeld in het kader van een compassionate use programma of de DRUP-studie) wordt aan de behandelend internist-oncoloog geadviseerd deze optie met patiënt te bespreken.
10. Indien patiënt (al dan niet obv een druggable target) in aanmerking komt voor een (vroeg-) klinische studie in een van de academische ziekenhuizen of het AVL zal dit aan de behandelend oncoloog geadviseerd worden, zodat deze met de patiënt kan bespreken of hij/zij verwezen wil worden voor een studiebehandeling.
11. De NGS-, WES- of WGS-data dienen beschikbaar te blijven conform de eisen beschreven in het NVVP Advies Bewaartemijnen (2020) zodat – wanneer nieuwe predictieve of prognostische biomarkers beschikbaar komen die van invloed zijn op behandelkeuzes in de reguliere zorg of in klinische studies – een heranalyse van de reeds beschikbare moleculaire eenvoudig kan worden uitgevoerd.

3.1.3 Prospectieve dataverzameling

Voor een beter inzicht in het testgedrag, uitkomsten, real-world incidentie per tumorsoort binnen de Nederlandse populatie en het effect van behandeling op de overleving, is gestructureerde dataverzameling een noodzakelijke voorwaarde. Aangezien het hier gaat om een patiënten met een solide tumor waarvoor geen toereikende systemische behandelopties beschikbaar zijn, kunnen naast behandeling met een NTRK-remmer in het geval van een NTRK genfusie en selpercatinib in het geval van een RET genfusie, ook andere behandelbare targets in beeld komen middels brede moleculaire diagnostiek. In dergelijke gevallen kan de patiënt mogelijk in aanmerking komen voor deelname aan klinische studies.

3.1.4 Informed consent

Voorafgaand aan de aanvraag voor brede moleculaire diagnostiek in het kader van dit zorgpad dient de patiënt:

- Schriftelijk geïnformeerd te worden via een Patiënt Informatie Folder (PIF)
- Toestemming te geven via een standaard Informed Consent-formulier voor:
 - Collectie van klinische data en resultaten MDx
 - Opslag hiervan in een beveiligde database
 - Gebruik van deze gegevens ten behoeve van zorgevaluatie en toekomstig wetenschappelijk onderzoek

Belangrijk: Indien de patiënt geen toestemming geeft voor dataregistratie en opslag, komt deze wel in aanmerking voor brede moleculaire diagnostiek.

3.1.5 Registratie van patiënten

Na ondertekening van het Informed Consent-formulier wordt de patiënt, mits is voldaan aan de in- en exclusiecriteria zoals benoemd in paragraaf 3.1, bij het IKNL aangemeld voor het Zorgpad Breed via het MTB aanmeldformulier. Deze gegevens worden tevens vastgelegd in de database ten behoeve van de zorgevaluatie van dit zorgpad. Deze centrale database wordt beheerd door het IKNL.

Het IKNL kent een uniek identificatienummer toe aan de patiënt. Dit nummer wordt opgenomen in het MTB besprekverslag.

3.1.6 Registratie van klinische en moleculaire data

Klinische data zullen worden verzameld en geregistreerd door datamanagers van IKNL (zie paragraaf 4 voor een overzicht van te verzamelen gegevens). Het moleculair verslag van de tumor zal worden verkregen via een koppeling met het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Follow-up data zal worden verzameld binnen de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) conform de reguliere procedures, waarbij behandelregime, datum van progressie en overlijden worden geregistreerd.

In de centrale database zal geen tot de patiënt herleidbare informatie worden opgenomen. Herleidbare patiëntgegevens zijn alleen beschikbaar voor de behandelend artsen en lokale datamanagers en zullen alleen worden uitgewisseld indien dit in het belang van de patiënt is.

De gegevens worden verzameld in een beveiligde database, waarbij de privacy van patiënten te allen tijde gewaarborgd is.

4. Zorgevaluatie

Een eerste evaluatie van de primaire en secundaire eindpunten beschreven onder paragraaf 2 van dit zorgpad wordt voorzien na een minimale looptijd van 24 maanden na inwerkingtreding.

In het kader van de zorgevaluatie zullen bijvoorbeeld de volgende analyses worden uitgevoerd:

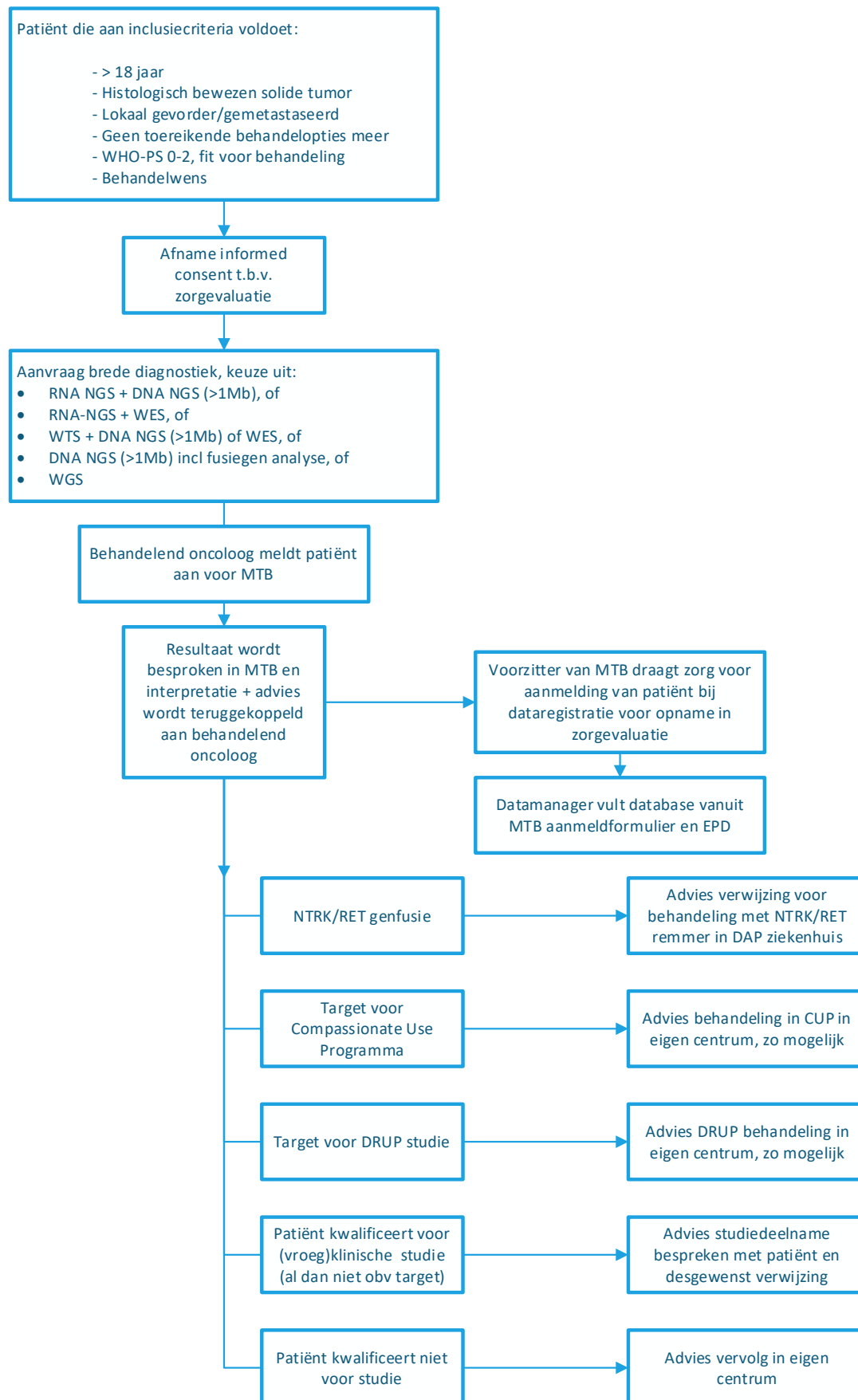
- Aantal patiënten bij wie brede moleculaire diagnostiek is verricht in het kader van het Zorgpad
- De gebruikte moleculaire testen
- Aantal patiënten besproken in een moleculaire tumorboard.
- Aantal patiënten met aangetoonde NTRK- of een RET-genfusie
- Aantal patiënten met NTRK-genfusie gestart met een NTRK-remmer
- Aantal patiënten met een RET-genfusie gestart met selpercatinib binnen DAP (verdere registratie vindt plaats binnen DAP, buiten bestek van dit zorgpad)
- Behandelduur van patiënten behandeld met een NTRK-remmer
- Beste respons op een NTRK-remmer (CR, PR, SD, PD)
- Overleving van patiënten met NTRK genfusie (van start behandeling tot datum van overlijden)
- Aantal verwezen patiënten met een druggable target anders dan NTRK-genfusie of RET-fusie

Voor de uitvoering van de bovengenoemde analyses zullen minimaal de volgende gegevens per patiënt worden geregistreerd:

- Datum van verwijzing
- Geslacht
- Leeftijd ten tijde van verwijzing
- WHO performance status
- Tumortype
- Ziektestadium
- Datum van diagnosestelling van het betreffende stadium
- Aantal en beschrijving van eerdere lijnen (palliatieve) systemische therapie
- Datum aanvraag moleculaire diagnostiek
- Testlaboratorium
- Uitgevoerde test(en)
- Datum bespreking in MTB
- Is er een NTRK-genfusie aangetoond?
 - o Zo ja: is behandeling met NTRK remmers gestart?
 - o Zo ja: startdatum?
 - o Zo nee: reden?
- Respons op behandeling (BOR)
- Datum van staken behandeling met NTRK-remmer
- Reden voor staken (progressieve ziekte/toxiciteit)
- Is er een RET-genfusie aangetoond?
 - o Zo ja: is behandeling met selpercatinib gestart?
 - o Zo ja: startdatum
 - o Zo nee: reden?
- Eventuele vervolgbehandeling na NTRK- of RET-remmer
- Is er een andere behandelbare target aangetoond middels de brede MDx?
 - o Zo ja: Is patiënt verwezen of gestart met therapie in studieverband?
 - o Zo ja: verwijs- en/of startdatum?

- Zo nee: verwezen voor (vroeg)klinische studie?
- Datum overlijden (via gemeentelijke basis administratie)

Flowchart Zorgpad Brede moleculaire diagnostiek



Literatuur

1. Staatscourant, *Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden*, in 24742. 2023.
2. BOM, N.C. *NRS: Selpercatinib bij gemetastaseerde RET-fusiepositieve solide tumoren*. 2025; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/nrs-selpercatinib-bij-gemetastaseerde-ret-fusiepositieve-solide-tumoren/?meta>.
3. Zeverijn, L.J., et al., *Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform*. *Lancet Oncology*, 2022. **23**(2): p. 198-201.
4. 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>.
5. 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>.
6. Doebele, R.C., A. Drilon, and A. Paz-Ares, *Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials (vol 21, pg 271, 2020)*. *Lancet Oncology*, 2020. **22**(10): p. E428-E428.
7. Drilon, A., et al., *Efficacy of Larotrectinib in TRK-Fusion-Positive Cancers in Adults and Children*. *New England Journal of Medicine*, 2018. **378**(8): p. 731-739.
8. Hong, D.S., et al., *Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials*. *Lancet Oncology*, 2020. **21**(4): p. 531-540.
9. Nederland, Z., *Pakketadvies entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie* 2023.
10. Nederland, Z., *Budgetimpactanalyse van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de indicatie NTRK-positieve tumoren*. . 2023.