idoctor

Nr 22 - 2024

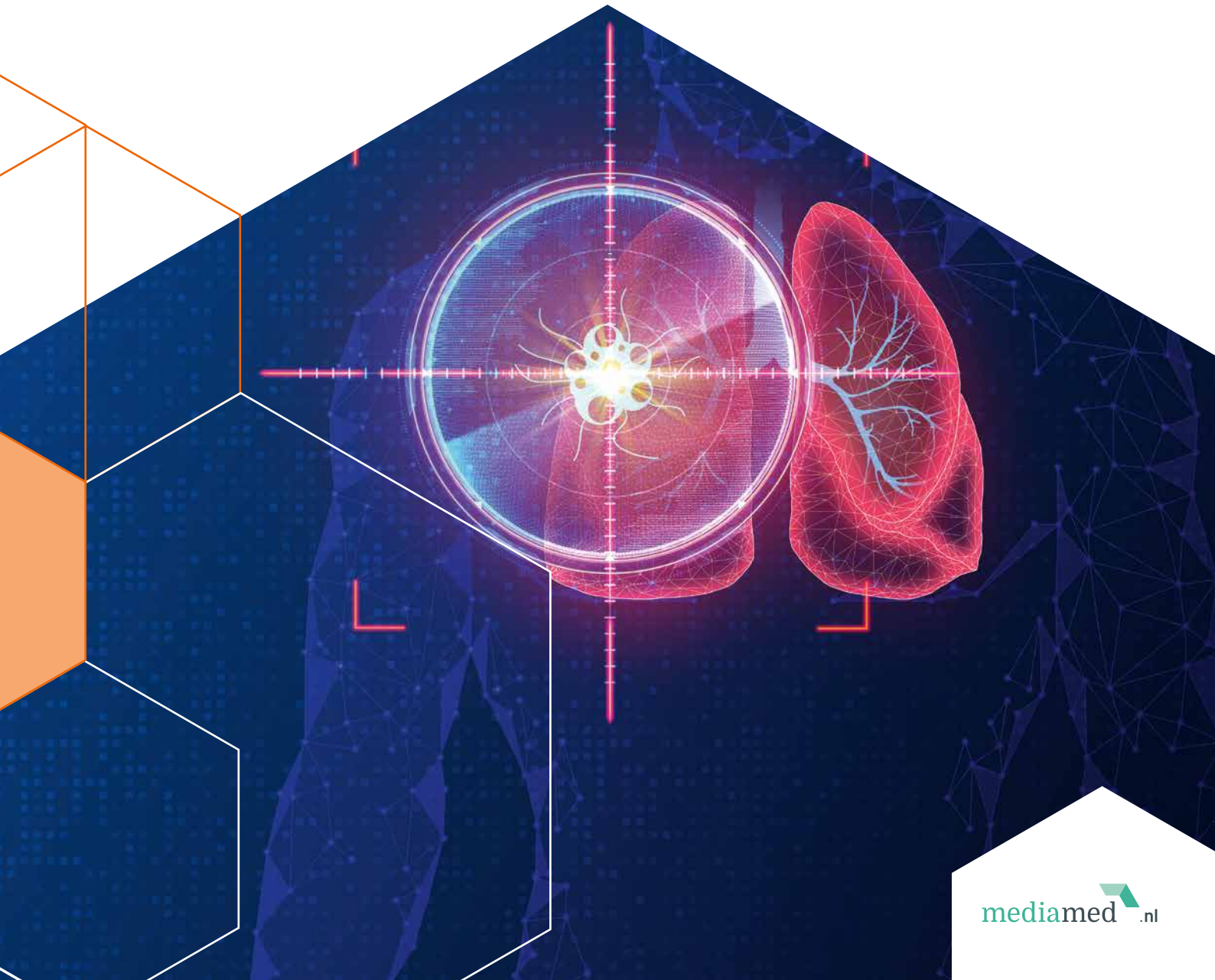
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Christi Steendam

In dit nummer:

Niet alleen behandelen, maar ook preventie | Belangrijke veranderingen rond stadiëring
Lijst verheldert vergoeding | Onderzoek doelgerichte therapie



mediamed.nl

UNLEASH THE POWERFUL PROTECTION OF TRIXEO[1-3]

Krachtige bescherming tegen longaanvallen vs LABA/LAMA[1-3]

MINDER MATIGE OF ERNSTIGE LONGAANVALLEN[1,3]

Primair eindpunt ETHOS studie*

24% vs LABA/LAMA[$]
(1,08 vs. 1,42, p<0,0001)

LAGER RISICO MORTALITEIT (alle oorzaken)[3,4]

Secundair eindpunt ETHOS studie*

49% vs LABA/LAMA[$]
(37 vs. 67 sterfgevallen, unadjusted p=0,0035)[4,#]

INDICATIE
Trixeo Aerosphere is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet adequaat behandeld worden met LABA/ICS of LABA/LAMA.[1]

trixeo.nl

VOOR MEER INFORMATIE EN MATERIALEN **SCAN DE QR-CODE**

AstraZeneca

Verkorte productinformatie, voetnoten en ETHOS studie-opzet elders in deze uitgave

TRIXEO AEROSPHERE™
(formoterol, glycopyrronium en budesonide) Dosis-aërosol

NL-13353 Prod. 02.2024

4
Op weg naar therapie op maat voor longkanker
Interview met:
Dr. Christi Steendam

8
Niet alleen behandelen, maar ook inzetten op preventie longkanker
Met medewerking van:
Drs. Frank Borm

12
Belangrijke veranderingen rond stadiëring van niet-kleincellige longkanker
Met medewerking van:
Prof. dr. Anne-Marie Dingemans

17
Lijst verheldert vergoeding tumordiagnostiek NSCLC
Met medewerking van:
Dr. Kim Monkhorst

23
Onderzoek doelgerichte therapie bij EGFR-gemuteerd NSCLC volop in beweging
Met medewerking van:
Dr. Wouter van Geffen

Hoofdredactioneel

In de behandeling van longkanker zijn belangrijke verschuivingen gaande. Deze recente doorbraken vragen om een personalisatie van longkankerzorg. Een patiëntgerichte benadering vormt de kern van onze vooruitgang in de behandeling van longkanker.

De titel van dit nascholingsmagazine staat daarom in het teken van therapie op maat bij longkanker. In dat licht is preventie belangrijk. Een actueel onderwerp waarin preventie een grote rol speelt is vapen. We zien een trend richting een generatie die hier veelvuldig mee in aanraking komt en voorlichting hierover is belangrijk. In het eerste artikel belicht longarts Frank Borm naast manieren om longkanker te voorkomen de campagne #vapenjouwkeuze om de slag naar een rook- en vapevrije generatie te kunnen maken. In het tweede nascholingsartikel staan resectabiliteit en stadiëring centraal. Longarts Anne-Marie Dingemans neemt ons mee in de op handen zijnde update van de TNM-criteria. Het derde artikel belicht de complexiteit van moleculaire diagnostiek bij longkanker. Belangrijk hulpmiddel daarbij is de lijst van klinisch noodzakelijke targets (KNT-lijst), waar klinisch patholoog Kim Monkhorst duidelijkheid bij verschaft. Tot slot is er aandacht voor doelgerichte therapieën bij EGFR-gemuteerd NSCLC, waarbij longarts Wouter van Geffen ons meeneemt in de laatste ontwikkelingen.

Longartsen zouden rekening moeten houden met zowel de unieke kenmerken van de tumor als de persoonlijke doelen en omstandigheden van de patiënt. Alleen zo kunnen arts en patiënt daadwerkelijk 'samen beslissen'. Dat is belangrijk om persoonlijke behandelingen te bieden die een zo groot mogelijk effect sorteren.

Ik hoop dat u dit magazine met plezier zult lezen.

Dr. Christi Steendam
Gasthoofdredacteur

Colofon

Jaargang 7, nummer 22.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o.), verpleegkundig specialisten, longverpleegkundigen en PA's.
Oplage 1000 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Mercatorlaan 1200,
3528 BL Utrecht
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Koen Scheerders,
Jacqueline Reit

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
iStock
VFA Solutions

© 2024
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

Dr. Christi Steendam,
Longarts, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Tessa Lange

Op weg naar therapie op maat voor longkanker

Vanuit haar klinische en wetenschappelijke ervaring focust longarts Christi Steendam zich op het personaliseren van kankerzorg. Dat is tijd, vindt zij, gezien de recente doorbraken in longkankertherapieën. "We moeten ons richten op de specifieke kenmerken van de tumor en de patiënt, en onderzoeken hoe we met deze elementen het beste behandelplan kunnen vormen. Hierbij is het cruciaal dat we een breed scala aan factoren meewegen, waarin ook de patiënt een belangrijke stem heeft."

In de snel evoluerende wereld van de behandeling van longkanker brengt Christi Steendam een frisse blik. Ze heeft een indrukwekkende carrière opgebouwd in de thoraxoncologie. Na een fellowship in de thoracale oncologie startte ze met een promotietraject in het Erasmus MC te Rotterdam. Dat combineerde zij met klinisch werk in het Amphia Ziekenhuis in Breda. In 2022 maakte Steendam de overstap naar het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, waar zij werd aangetrokken vanwege haar expertise in zowel klinische zorg als onderzoek. Recentelijk heeft ze haar proefschrift succesvol verdedigd. Zij blijft actief in het onderzoeksveld.

Therapie op maat

Voor dit nascholingsmagazine heeft Steendam gekozen voor het thema: *Op weg naar therapie op maat bij longkanker*. "Toen ik begon in de longgeneeskunde was de behandeling grotendeels beperkt tot chemotherapie," reflecteert Steendam. "De introductie van de eerste EGFR-remmers markeerde het begin van het tijdperk van gerichte behandelingen. De ontwikkeling van nieuwe medicijnen en behandelstrategieën heeft ons vakgebied getransformeerd. We testen deze behandelingen in grote, vaak heterogene groepen. Ons doel moet zijn om de therapie nauwkeuriger af te stemmen op de individuele patiënt." Longartsen zouden rekening moeten houden met zowel de unieke kenmerken van de tumor als de persoonlijke doelen en omstandigheden van de patiënt. "Deze patiëntgerichte benadering vormt de kern van onze vooruitgang in de behandeling van longkanker."

Recente hoogtepunten

In de behandeling van longkanker zijn belangrijke verschuivingen gaande. Een belangrijke ontwikkeling is volgens Steendam de overgang naar neoadjuvante en adjuvante behandelingen rondom resecties. "In Nederland was er bij stadium 3 longkanker een sterke voorkeur voor chemoradiatie. Nu zien we in klinische studies dat patiënten met stadium 3A baat hebben bij perioperatieve chemo-immuuntherapie. Dat zorgt voor nieuwe behandelopties."

Ze gaat in op de implicaties van deze veranderingen. "Dit brengt belangrijke vragen met zich mee over wanneer een tumor wel of niet resectabel is. Recent hebben we op het WCLC-congres belangrijke presentaties gezien over deze complexe besluitvorming." Steendam wijst op recente registraties. "Een belangrijke ontwikkeling was de registratie van adjuvante atezolizumab na resectie, en recent de combinatie van neoadjuvante chemotherapie en nivolumab. Deze nieuwe benaderingen zijn een belangrijke stap voorwaarts in de behandeling van longkanker."

Het belang van biomarkers

Voor de verdere ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën zijn goede biomarkers cruciaal, vindt Steendam. "Met biomarkers kunnen we de kans op effectiviteit van nieuwe medicijnen zoals immuuntherapie bepalen. Vooral in de context van PD-L1-expressie zien we dat deze biomarker niet altijd een volledig beeld geeft. Het blijkt dat sommige patiënten met lage PD-L1-expressie toch baat kunnen hebben bij immuuntherapie, en dat een deel van de patiënten met een hoge PD-L1-expressie er geen voordeel bij heeft." Het vinden van betrouwbaardere biomarkers", zegt Steendam, "is essentieel om te bepalen wie echt baat heeft bij een therapie, en wie alleen de toxiciteit ervaart zonder de voordelen van de behandeling."

> "Een patiëntgerichte benadering vormt de kern van de vooruitgang in de behandeling van longkanker.

Een ander veelbelovend onderzoeksgebied is de plasma-diagnostiek, zoals het gebruik van circulerend tumor-DNA (ctDNA). “Door het ctDNA in het bloed te onderzoeken, kunnen we de kans op snelle terugkeer van de ziekte voorspellen en de respons van behandelingen monitoren,” zegt Steendam. “In de toekomst kan dit een grote rol spelen in de optimalisatie van onze behandelstrategieën.” Ze spreekt ook over de waarde van biomarkers in preoperatieve settings. “Het is belangrijk om uiteindelijk patiënten te kunnen identificeren bij wie neo-adjuvante therapieën niet nuttig zijn, zodat ze geen onnodige vertraging oplopen en we direct kunnen overgaan op chirurgie. Idealiter wil je kunnen onderscheiden welke patiënten waarschijnlijk een respons hebben, en welke waarschijnlijk niet.”

Samen beslissen

Het betrekken van patiënten bij de behandelplannen krijgt veel aandacht. Dat is volgens Steendam maar goed ook. “Het gaat erom dat de patiënt een actieve rol speelt in het beslissings-proces. We moedigen patiënten aan zich voor te bereiden op gesprekken en vragen te stellen die voor hen belangrijk zijn. Hierbij kunnen zij – en wijzelf – gebruikmaken van materialen over samen beslissen, bijvoorbeeld van Longkanker Nederland.” Steendam noemt ook de geriatrische screenings die het Catharina Ziekenhuis voorstelt aan patiënten van 70 jaar en ouder. “Hierbij beoordeelt de geriater op indicatie de algehele status van de patiënt, hun levensdoelen en hoe dit alles zich verhoudt tot hun prognose met en zonder kanker,” legt ze uit. “Dit proces kan nieuwe inzichten geven, en leidt soms tot aanpassingen in het behandelplan. Sommige patiënten zien af van intensieve behandelingen als deze niet overeenkomen met hun levensdoelen. Bovendien willen of kunnen niet alle patiënten even actief betrokken zijn bij het nemen van beslissingen. Het is belangrijk dit in te zien,” zegt Steendam. “Sommige patiënten geven nadrukkelijk aan dat ze liever vertrouwen op het advies van de dokter. Voor mij is dat ook een vorm van samen beslissen.”

> “We moedigen patiënten aan zich voor te bereiden op gesprekken en vragen te stellen die voor hen belangrijk zijn.

Vapen

Het eerste nascholingsartikel gaat over vapen. De verschuiving van traditioneel roken naar vapen is zorgwekkend, vindt Steendam. “De tabaksindustrie presenteerde vapen eerst als een hulpmiddel om te stoppen met roken. Maar ook de e-sigaret zit vol verslavende nicotine en andere schadelijke stoffen.” Ze wijst op de gerichte marketingstrategieën van deze industrie. “Met aantrekkelijke kleuren en smaken proberen ze jongeren te verleiden tot vapen. We waren op weg naar een rookvrije generatie, maar we zien nu een trend richting een generatie die veelvuldig in aanraking komt met vapen. Daar maak ik me erg ongerust over.” Steendam noemt een belangrijk initiatief met betrekking tot voorlichting over de gevaren van vapen. “Er komt steeds meer bekendheid over het programma van het LUMC. Naar aanleiding hiervan geven ook mijn collega's in hun vrije tijd les over vapen op scholen. Daarnaast zijn we in afwachting van effectief overheidsbeleid tegen vapen.”

Stadiëring

In het tweede nascholingsartikel staan resectabiliteit en stadiëring centraal. Steendam: "De TNM ondergaat regelmatig updates. Recent zijn de N2-criteria herzien, en vooral de differentiatie tussen single- en multi-level N2. De voorgestelde wijzigingen kunnen significante impact hebben op onze behandelplannen." Ze benadrukt het onderscheid tussen de twee nieuwe N2-subcategorieën. "Patiënten met lymfeklier-uitzaaiingen in één klierstation, nu aangeduid als N2A, zullen verschuiven naar stadium 2B. Dit is een gunstigere prognose, vergeleken met N2B-patiënten. Dan zitten er uitzaaiingen in meerdere klierstations. Die patiënten blijven in stadium 3A." Er zijn ook veranderingen aanstaande voor stadium 4. "Deze wijzigingen richten zich op het duidelijker onderscheiden van patiënten met uitzaaiingen in één orgaan of meerdere organen, hoewel beide onder stadium 4B vallen."

Moleculaire diagnostiek

Het derde artikel van deze nascholing belicht de complexiteit van moleculaire diagnostiek bij longkanker. "De kwaliteit van tumormateriaal is essentieel voor accurate diagnostiek," benadrukt Steendam. "Toegang tot hoogwaardig tumormateriaal is helaas niet voor iedereen vanzelfsprekend. Als we dit materiaal kunnen afnemen, moet het weefsel van goede kwaliteit zijn en genoeg DNA en RNA bevatten voor betrouwbare resultaten." Een belangrijk hulpmiddel vindt Steendam de lijst van klinisch noodzakelijke targets. "Deze lijst specificeert welke genetische afwijkingen we moeten testen om te bepalen of een patiënt baat kan hebben bij een doelgerichte therapie. Deze lijst is een waardevolle tool en krijgt een snellere update dan de officiële richtlijnen. De ontwikkelingen in ons vakgebied gaan razendsnel en deze lijst biedt een actuele leidraad voor onze dagelijkse praktijk."

EGFR

Het vierde nascholingsartikel ligt Steendam na aan het hart. "Mijn promotieonderzoek richtte zich op patiënten met EGFR-mutaties. Vandaag de dag is osimertinib de meest gebruikte remmer. Maar we zien dat niet alle patiënten met een EGFR-mutatie evenveel baat hebben bij deze behandeling. Sommigen ervaren geen, of slechts een kortdurende respons. Er lopen onderzoeken om de effectiviteit van osimertinib te verbeteren, bijvoorbeeld in combinatie met chemotherapie. Deze combinaties geven vooralsnog gunstige resultaten in progressievrije overleving. Ook zien we meer responsen bij patiënten met hersenmetastasen. De toxiciteit van de combinaties is wel hoger."

Steendam belicht ook andere recente ontwikkelingen in dit onderzoeksveld. "Nieuwe studies kijken naar amivantamab, een monoklonaal antilichaam tegen EGFR en MET, in combinatie met derde generatie EGFR-remmers. Dit leidt tot een langere progressievrije overleving, maar ook tot meer toxiciteit. Om hierin een goede afweging te kunnen maken, zijn we nog in afwachting van het effect op de algehele overleving. Interessant is de gepubliceerde winst in algehele overleving bij het gebruik van osimertinib als adjuvante therapie, uit de ADAURA-trial. Ook hier geldt dat je idealiter een goede biomarker hebt om die mensen op voorhand te selecteren die daadwerkelijk baat hebben bij drie jaar adjuvante behandeling, met risico op bijwerkingen."

Maatwerk

Steendam deelt haar visie voor de toekomst van de behandeling van niet-kleincellige longkanker. "Mijn grootste hoop is dat we steeds meer kunnen afstappen van een generieke benadering. De tijd is gekomen dat we ons richten op de specifieke kenmerken van tumor en patiënt, en hoe deze samen het beste behandelplan vormen. Het gaat erom dat we een breed scala aan factoren meewegen. Hierbij heeft ook de patiënt een belangrijke stem." Steendam hoopt dat deze nascholing bijdraagt aan de verschuiving naar een meer gepersonaliseerde aanpak. "Uiteindelijk streven we ernaar om onze patiënten te behandelen op een manier die het meest effectief is, met de minst mogelijke schade."

NASCHOLING

Niet alleen behandelen, maar ook inzetten op preventie longkanker

Judith Cohen

Met medewerking van:

Drs. Frank Borm,
Longarts, Leids Universitair Medisch Centrum

Samenvatting

Longkanker is een ziekte met een grote maatschappelijke en economische last, die in Nederland bij 14.000 nieuwe patiënten per jaar wordt gediagnosticeerd. De toename is met name te zien bij mensen ouder dan 75 jaar en vrouwen. Bijna een kwart van de longkankergevallen is niet-rookgerelateerd en lijkt te zijn uitgelokt door omgevings-, hormonale, genetische en virale factoren. Nog altijd presenteert een groot deel van de nieuwe patiënten zich in een gevorderd stadium van de ziekte, wat gepaard gaat met een slechte prognose. Inzetten op preventie van longkanker, via campagnes om te stoppen met roken en vapen, is essentieel. Vapen is het afgelopen decennium erg in opkomst gekomen en draagt ten onrechte het label 'gezonder alternatief' voor roken. Studies laten zorgwekkende effecten zien van vapen op de fysieke en mentale gezondheid. Ook lijkt vapen carcinogeen, net als roken. Het is hoog tijd de focus te verbreden van longkanker behandelen naar longkanker behandelen én voorkomen. De nieuwe succesvolle campagne 'Vapen #jouwkeuze' kan bijdragen op de weg naar een rookvrije en vapevrije generatie.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u dat het overgrote merendeel van de longkankergevallen rookgerelateerd is, maar dat 15 tot 25% ontstaat door andere factoren;
- Weet u dat meerdere factoren geassocieerd zijn met het ontstaan van longkanker en welke;
- Weet u de impact van een gezonde leefstijl op het ontwikkelen van kanker en op het behandelresultaat;
- Kent u het belang van preventie van longkanker;
- Kent u de mogelijke schadelijke effecten van vapen;
- Weet u hoe u kunt bijdragen aan preventie van longkanker.

Longkanker is een ziekte met een grote maatschappelijke en economische last, die in Nederland bij 14.000 nieuwe patiënten per jaar wordt gediagnosticeerd. De toename is met name te zien bij mensen ouder dan 75 jaar en bij vrouwen.
De grootste risicofactor voor het ontwikkelen van longkanker is roken. De ziekte wordt gekenmerkt door een hoog aantal mutaties, gerelateerd aan de carcinogene stoffen in de sigaret. De maatschappelijke last is groot; naar schatting overlijden jaarlijks in Nederland ruim 10.000 patiënten aan longkanker, waarvan bij ruim 8.000 een directe relatie is met roken. De preventie van longkanker ligt dan ook primair bij het opzetten van campagnes om te stoppen met roken, en te voorkomen dat mensen beginnen met roken.[1]

Ondanks dat veruit de meeste longkankergevallen rookgerelateerd zijn, is naar schatting wereldwijd toch nog zo'n 25% van de longkankergevallen níét toe te schrijven aan de gevolgen van tabaksgebruik. In Nederland ligt het percentage van niet-rookgerelateerde longkanker naar schatting iets lager, namelijk meer in de orde van 15%.[1]

Voor patiënten met niet-rookgerelateerde longkanker spelen diverse risicofactoren een rol, zoals omgevingsfactoren (luchtverontreiniging), hormonale, genetische en virale factoren. Geen van deze factoren kunnen echter op zichzelf de relatief hoge incidentie van longkanker onder nooit-rokers en de man-vrouw-verschillen in incidentie verklaren.[1] Er zijn weliswaar studies die een relatie hebben aangetoond tussen blootstelling aan fijnstof of luchtverontreiniging en het risico op longkanker, maar de grootte van de associatie is bijna 20 maal zo laag als de relatie tussen roken en longkanker.[2]

Vrouwen roken minder dan mannen, waardoor het aannemelijk is dat zij eerder longkanker ontwikkelen op basis van een oncogen-gedreven mutatie dan door rookgerelateerde schade.[1]

Nooit-rokers met longkanker hebben vaker een behandelbare mutatie zoals ALK en EGFR, maar een lage *tumor mutational burden* (TMB). Dit maakt niet-rookgerelateerde longkanker een totaal andere aandoening dan rookgerelateerde longkanker. Waar rookgerelateerde longkanker wordt gekenmerkt door een hoge TMB, een lage kans op aanwezigheid van behandelbare targets als ALK en EGFR, en een relatief goede respons vertoont op immunotherapie, is dit precies omgekeerd bij de meeste niet-rookgerelateerde longkankergevallen. Er moeten daarom nog meer onderzoeken worden gedaan naar de voornaamste drijvende factoren voor het ontstaan van longkanker bij nooit-rokers.[1] Pas hierna kan men bestuderen wat de beste vorm van preventie van dit specifieke type longkanker zou zijn.

Desalniettemin speelt niet-roken de absolute sleutelrol bij een gezonde leefstijl en bij het voorkomen van aandoeningen als longkanker. Al zijn een gezond dieet, voldoende beweging en een gezond gewicht niet zulke sterke gunstige factoren als niet-roken om de risico's op ernstige aandoeningen als longkanker te verkleinen, toch zijn deze kenmerken van een gezonde leefstijl van belang – juist wanneer de diagnose longkanker net is gesteld. Er zijn aanwijzingen dat het verbeteren van de algehele gezondheid en conditie een grote rol speelt bij de uiteindelijke klinische en economische uitkomsten van de te volgen behandeling.[3]

> Hoe meer aandacht gezondheidszorg-professionals besteden aan preventie, hoe effectiever de maatregelen.

Geen van de leefstijlaanpassingen heeft een even groot effect op risicoreductie op longkanker als stoppen met roken. Dit onderstreept het belang van inzetten op preventie van longkanker.

Preventie

Meer dan de helft van alle nieuwe longkankerpatiënten presenteert zich met een later stadium van ziekte (lokaal gevorderd of gemetastaseerd). Voor het grootste deel van deze patiënten is de prognose nog altijd erg slecht. Er is dan ook veel focus op het eerder diagnosticeren van longkanker, omdat voor vroegstadium-longkanker meer (in opzet curatieve) behandelmogelijkheden bestaan en in ontwikkeling zijn, met betere en langeretermijnuitkomsten dan bij gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Vroegdetectie en screeningsprogramma's bij mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van longkanker zijn belangrijke ontwikkelpunten om de uitkomsten bij longkanker te verbeteren.[4]

De allerbeste manier om de incidentie van longkanker te reduceren is echter preventie. Als mensen niet langer roken of andere carcinogene stoffen inhaleren, kan 75 tot 85% van alle longkanker worden voorkomen. Is er echter al sprake van longkanker, dan nog is het stoppen met roken direct na het krijgen van de diagnose altijd zinvol, aangezien dit geassocieerd is met een langere overleving.[5] In Nederland wordt geïnvesteerd in zorgpreventie. Voor longkanker staat de investering in preventie echter niet in verhouding tot de hoeveelheid gemaakte zorgkosten. In totaal besteedt de overheid 17 miljoen euro aan preventiemaatregelen in de zorg in het algemeen, waarnaast zorgkosten alleen specifiek voor longkanker al bijna 737 miljoen euro (in 2019) bedragen.[6] Dit laat zien dat er meer bewustwording nodig is voor de noodzaak van preventie van longkanker, daar dit nu onvoldoende aan de orde is.

Vapen – het nieuwe roken

Longkanker voorkomen lijkt een utopie, maar het is wél mogelijk om de incidentie van rookgerelateerde longkanker sterk te reduceren met de juiste preventiemaatregelen. Hierbij moet naast stoppen-met-roken-programma's ook aandacht zijn voor vapen en de schadelijke effecten hiervan. Na redelijk succesvolle campagnes om de bevolking te scholen over de gevaren en risico's van tabaksgebruik, is de e-sigaret, ook wel de vape, op de markt gekomen, die ook weer gevaren en risico's met zich meebrengt. Met de 'Rookvrije generatie'-campagne zag men de aantallen rokers dalen, met name onder tieners. Sinds de komst van de vape is deze rookvrije generatie echter geen tabaks- of nicotinevrije generatie.

Er zijn vele misvattingen onder de bevolking over hoe 'gezond' een vape is in vergelijking met een tabakhoudende sigaret. De vape is in de markt gezet met het imago dat het een minder gevaarlijk en minder carcinogeen alternatief is voor andere nicotinehoudende producten. Het tegendeel blijkt echter waar (zie kader).[7] Diverse onderzoeken laten zien dat vapen wel degelijk een potentiële rol speelt bij longkankerontwikkeling, er zijn risico's op vape-geassocieerde ernstige longschade (EVALI) met klinische beelden die lijken op een extrinsieke allergische alveolitis en permanente longschade.[7] Ook zijn effecten beschreven van vapen op het cardiovasculaire stelsel (hypertensie, tachycardie), het cerebrovasculaire stelsel en het respiratoire stelsel (naast EVALI ook verslechtering van astmacontrole en bronchospasme, longinfecties).[7,8] Er is al substantieel bewijs dat sommige stoffen in de aerosol van e-sigaretten DNA-schade kunnen veroorzaken, wat geassocieerd is met een verhoogd risico op kanker.[9] Eenzelfde mate van DNA-schade zag men zowel in de mondslijmvliezen van e-sigaretgebruikers als bij tabakssigaretgebruikers.[10]

Factsheet vapen – risico's

- Er is weinig regelgeving rondom vapes, er zijn vele fabrikanten en samenstellingen.
- De vape is verslavender dan de gewone sigaret door hoge concentratie nicotine.
- Met vapen adem je verhitte aerosolen in van oliën en 80 chemicaliën, en soms komen bij de inhalatie metaaldeeltjes mee vanuit de metalen huls.
- Er zijn aanwijzingen dat vapen ook carcinogene effecten heeft (in vitro).
- Aangetoonde gezondheidsrisico's (associatiestudies):
  - EVALI
  - Cardiovasculair
  - Cerebrovasculair
  - Respiratoir
  - Psychisch (met name bij jongeren met o.a. nog onvolgroeide frontale cortex)

Factsheet risico's van vapen. Gebaseerd op Factsheet Trimbos Instituut.[7]

Omdat e-sigaretten nog niet zo lang bestaan, is nog niet duidelijk hoe sterk de carcinogeniteit is, maar er zijn voldoende aanwijzingen om aannemelijk te maken dat vapen in enige mate carcinogeen is.[9] Bovendien is er een duidelijke relatie aangetoond tussen vapen en mentale aandoeningen als angst, depressie, onrust en concentratiestoornissen. De oorzaak hiervan zijn de extreem hoge nicotinespiegels die men met vapen behaalt: tot bijna 20 keer hoger dan met een gewone sigaret. Met één vape krijgt men net zoveel nicotine binnen als van een tot twee pakjes sigaretten.[7,8]

Op weg naar een rook- en vapevrije generatie

Gezien de klinische impact van vapen op fysiek en mentaal functioneren is het van het grootste belang om – net als bij roken – stevig in te zetten op preventie en voorkomen van vapen. Jongeren komen er helaas gemakkelijk mee in aanraking. Het lijkt erop dat de tabaksindustrie de pijlen op jongeren heeft gericht als ideale doelgroep voor een nicotineverslaving, ter vervanging van de generaties boven hen die roken en overlijden aan longkanker en andere rookgerelateerde ziekten. Vapes bestaan in leuke kleurtjes en lekkere smaakjes, wat het imago kracht bijzet dat vapen onschuldiger is dan roken.

Aangezien er vele succesvolle campagnes waren, zoals het werken aan 'een rookvrije generatie' onder jongeren, sloegen longarts Frank Borm en longpatholoog Danielle Cohen de handen ineen op weg naar 'een vapevrije generatie'. De meeste bestaande preventiecampagnes zijn gericht op roken en niet gericht op tieners. Met deze groep jongeren als doelgroep van de vape-industrie zagen Borm en Cohen een noodzaak om een tegenbeweging te creëren om de jeugd te informeren en te helpen wapenen tegen deze producten. Zij lanceerden in oktober 2023 de campagne 'Vapen #jouwkeuze', ontwikkelden samen met onderwijskundigen een lespakket voor docenten van de onderbouw van het voortgezet onderwijs om te downloaden als leshulp en bieden scholen de mogelijkheid om een arts in de klas te brengen die kennis overbrengt over de gevaren en risico's van vapen.

Sinds oktober 2023 zijn al ruim 5.000 lespakketten gedownload en ruim 800 aanvragen gedaan voor een arts in de klas.

> Preventie en voorlichting hebben succes, maar hebben niet de kracht van adequate wetgeving.

Kennelijk wordt de zorg van Borm en Cohen over vapen en gezondheid door velen gedeeld. De lobby tegen de tabaksindustrie met een pleidooi voor betere regelgeving rondom vapen, ook binnen het huidige politieke klimaat, kan alle steun gebruiken, vinden de initiatiefnemers. Preventie en voorlichten hebben zeker succes, maar hebben niet de kracht van adequate wetgeving. Een goed voorbeeld hiervan is de 'Nix onder 18'-campagne. Door nieuwe wetgeving en goede handhaving ervan is het gelukt om de verkoop van alcohol aan jongeren onder de 18 jaar aan banden te leggen. Een anti-vape-campagne moet ook meerdere barricades slechten, waarbij passend overheidsbeleid nodig is. Door online verkoop te verbieden, het aantal verkooppunten sterk te reduceren en prijzen te verhogen, valt er meer winst te behalen uit de voorlichtingscampagnes. Daarnaast zouden artsen vaker kunnen denken aan de preventiekant van hun werk. Hoe meer aandacht gezondheidszorgprofessionals besteden aan preventie, hoe effectiever de maatregelen.

Meer lezen?

- Campagne 'Vapen #jouwkeuze', www.vapenjouwkeuze.nl.

Referenties:

1. Sun S, et al. Lung cancer in never smokers – a different disease. Nat Rev Cancer 2007 Oct;7(10):778-90.
2. Hill W, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. Nature 2023 Apr;616(7955):159-167.
3. Santa Mina D, et al. Multiphasic Prehabilitation Across the Cancer Continuum: A Narrative Review and Conceptual Framework. Front Oncol 2021.
4. Balata H, et al. Prevention and Early Detection for NSCLC: Advances in Thoracic Oncology 2018. J Thoracic Oncol 2019 Sep;14(9):1513-1527.
5. Caini S, et al. Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thoracic Oncol 2022 May;17(5):623-636.
6. Zorguitgaven longkanker. Beschikbaar via: www.vzinfo.nl/longkanker/zorguitgaven#:~:text=Zorguitgaven%20voor%20longkanker%20737%20miljoen,van%20de%20gezondheidszorg%20in%20Nederland, geraadpleegd december 2023.
7. Factsheet Elektronische sigaretten (vapes). Trimbos Instituut, oktober 2023.
8. Petrella F, et al. Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung cancer development: an update. Eur J Cancer Prev 2023 Nov 1;32(6):584-589.
9. Stratton K, et al. Public Health Consequences of E-cigarettes. National Academies Press 2018.
10. Tommasi S, et al. Vaping Dose, Device Type, and E-luiquid Flavor are Determinants of DNA Damage in Electronic Cigarette Users. Nicotine &Tobacco Research, mei 2023.

NASCHOLING

Belangrijke veranderingen rond stadiëring van niet-kleincellige longkanker

Bianca Hagenaars

Met medewerking van:

Prof. dr. Anne-Marie Dingemans,
Longarts, Erasmus MC, Rotterdam

Samenvatting

Rond de stadiëring van niet-kleincellige longkanker zijn meerdere belangwekkende veranderingen ophanden. Allereerst komt het IASLC Lung Cancer Staging Project met de negende editie van de TNM-classificatie. Daarnaast heeft de longkankergroep van de EORTC, naar aanleiding van belangrijke ontwikkelingen bij de behandeling van vroegstadium niet-kleincellige longkanker (NSCLC), een definitie opgesteld voor resectabiliteit bij stadium III-tumoren. Deze definitie kan richting geven aan de besluitvorming rond het wel of niet opereren van deze patiënten en daarmee ook aan de beslissing patiënten eventueel te behandelen met neoadjuvante chemo-immunotherapie.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat belangrijke wijzingen zijn in de negende editie van de TNM-classificatie;
- Hoe de consensuele EORTC-definitie voor resectabiliteit van stadium III-niet-kleincellige longkanker luidt;
- Wat het belang is van deze definitie voor de dagelijkse praktijk.

De TNM-classificatie wordt binnen de (long)oncologie al lange tijd gebruikt om patiënten met eenzelfde prognose te groeperen. Begin 2024 wordt de negende editie van de TNM-classificatie voor longkanker verwacht, die de N2-categorie verder onderverdeelt, evenals het M1c-stadium. Een andere belangrijke ontwikkeling binnen niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is de totstandkoming van een consensuele definitie voor resectabel stadium III-NSCLC. Naar aanleiding van de recente ontwikkelingen rond de behandeling van vroegstadium-NSCLC met neoadjuvante chemo-immunotherapie presenteerde de longkankergroep van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in september 2023 een eerste aanzet voor deze definitie tijdens de World Conference on Lung Cancer.

TNM-classificatie

Alvorens een behandeling bij een patiënt met kanker te kunnen starten is het belangrijk drie aspecten van de ziekte helder te krijgen: de plaats van oorsprong, het histologische type en het stadium van de tumor. De wereldwijd geaccepteerde methode om het stadium van veel solide tumoren, waaronder longkanker, te beschrijven is de op anatomie gebaseerde TNM-classificatie (ontwikkeld tussen 1943 en 1952).[1] Deze classificatie kijkt naar de grootte van de primaire tumor (T-descriptor), de aan- of afwezigheid en mate van regionale lymfkliermetastasen (N-descriptor) en de aan- of afwezigheid van metastasen op afstand (M-descriptor). Tumoren die beperkt zijn tot het orgaan van oorsprong worden volgens deze classificatie gecategoriseerd als stadium I en II, lokaaluitgebreide tumoren, vooral met betrokkenheid van regionale lymfklieren, als stadium III en als er sprake is van metastasen op afstand spreekt men van stadium IV-tumoren.[1] Deze stadia zijn zodanig gekozen dat elke groep een min of meer homogene overleving kent, waardoor patiënten op basis van hun prognose gegroepeerd kunnen worden. De overlevingspercentages tussen de groepen verschillen.[1] En hoewel de TNM uiteindelijk wel iets zegt over hoe patiënten binnen een bepaald stadium behandeld moeten worden, is dit dus niet het primaire doel van de classificatie.

Wijzigingen TNM-classificatie

Met nieuwe technologieën voor de diagnostiek van kanker en nieuwe behandelmogelijkheden kan de TNM-classificatie steeds verder verfijnd worden en de classificatie wordt dan ook periodiek herzien (op basis van data uit retrospectieve en prospectieve databases). Sinds 2017 is achtste editie van de TNM-classificatie van kracht.[1] Tussen 2011 en 2019 is een nieuwe database opgezet die de basis vormt voor de aanbevelingen in de negende editie van de TNM-classificatie voor longkanker. Voor deze nieuwe aanbevelingen analyseerde de IASLC Staging and Prognostic Factors Committee de gegevens van bijna 90.000 patiënten met voornamelijk (83%) NSCLC.

Wat de T-descriptor betreft, zal de negende editie geen wijzigingen bevatten ten opzichte van de huidige criteria.[2] De commissie doet wel een voorstel de N2-categorie binnen de N-descriptor onder te verdelen, waarbij N2a staat voor de betrokkenheid van één N2-station en N2b voor de betrokkenheid van meerdere N2-stations.[2,3] Het verdelen van de N2-categorie in enkelvoudig versus meervoudige stations sluit volgens de commissie aan bij de klinische perceptie dat patiënten met enkelvoudige N2-ziekte een betere prognose hebben.[3] De overige N-categorieën blijven ongewijzigd. Daarnaast stelt de commissie voor ook het M1c-stadium onder te verdelen in twee subcategorieën. Bij patiënten met meerdere extra-thoracale metastasen wordt de aanduiding M1c1 gebruikt als de laesies zich in één orgaansysteem bevinden. De classificatie M1c2 wordt gebruikt als de metastasen zich in meerdere orgaansystemen bevinden.[2] M1a en M1b blijven zoals eerder gedefinieerd.

Deze veranderingen in de N- en M-descriptoren leiden uiteraard tot een herziening van verschillende groepen binnen de TNM-classificatie, zie *Tabel 1*. Met deze nieuwe definities is er geen significante overlap in de overleving van patiënten tussen de verschillende groepen.[2] Met het aanpassen van de TNM-classificatie kan de prognostische informatie rond longkanker steeds verder verfijnd worden. Een belangrijke kanttekening is wel dat het wijzigen van de classificatie het doen van onderzoek over langere periodes, naar bijvoorbeeld

Tabel 1. Groepering van TNM-stadia volgens de negende editie van de TNM-classificatie voor longkanker.[2]

T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a 1 ≤cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIIC
M1	M1 a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1 a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1 b Single extra - thoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple extra - thoracic lesions in a single organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple extra - thoracic lesions in multiple organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

bepaalde trends in de behandeling of veranderingen in overleving, bemoeilijkt. Er moet namelijk rekening gehouden worden met deze veranderde classificatie waarbij het niet altijd mogelijk is de gegevens om te rekenen naar de nieuwe classificatie.

Resectabiliteit bij stadium III-NSCLC

Binnen niet-kleincellige longkanker vormen patiënten met stadium III-ziekte een zeer heterogene groep. De enige duidelijke overeenkomst tussen deze patiënten is dat er geen sprake is van metastasen op afstand. Vóór de komst van de studies naar neoadjuvante chemo-immunotherapie bestond de standaardbehandeling voor patiënten met stadium III-NSCLC, indien zij hiervoor in aanmerking kwamen, uit gelijktijdige chemoradiotherapie, eventueel gevolgd door adjuvante immunotherapie.[4] Een klein deel van de patiënten, bijvoorbeeld patiënten met enkelvoudige N2-ziekte, was mogelijk resectabel. Resectabiliteit is in dit geval een technische beschrijving op basis van tumorkenmerken. De operabiliteit wordt bepaald op basis van patiëntkarakteristieken. Uit studies bleek inzetten van neoadjuvante of perioperatieve chemo-immunotherapie bij vroegstadium-NSCLC de uitkomsten voor deze patiënten flink te verbeteren, met name door een immunotherapiegerelateerde respons.[5-10] Deze studies spreken steevast over patiënten met resectabel stadium III-NSCLC. Maar wat is dat precies? Tot op heden was daar geen goede definitie voor.

Opstellen nieuwe definitie resectabiliteit

Dit was voor de longkankergroep van de EORTC aanleiding een definitie voor resectabiliteit bij stadium III-tumoren op te stellen. Zij zetten hiervoor een groot Delphi-consensusproject op waarbinnen zij een systematische review uitvoerden naar de definitie voor resectabiliteit zoals deze gehanteerd wordt in de wetenschappelijke literatuur, een vragenlijst uitstuurden en casusbesprekingen hielden. De vragenlijst is uitgestuurd naar een multidisciplinair Europees team bestaande longartsen, oncologen, radiotherapeuten, radiologen, chirurgen en pathologen. Zij werden ondervraagd over de resectabiliteit van alle mogelijke stadium III TNM-combinaties (volgens de achtste editie). Op basis de antwoorden van de respondenten en op basis van de casusbesprekingen stelde de EORTC-longkankergroep vervolgens een consensuele definitie voor resectabiliteit van stadium III-tumoren op, zie *Tabel 2*.[11,12] Deze definitie beschouwt de N3-combinaties als niet-resectabel, T3-tumoren met invasie van de pariëtale pleura, de borstwand, de nervus phrenicus, of het pariëtale pericardium als potentieel resectabel en T4-tumoren met invasie in het hart ook als niet-resectabel. Bij borderline resectabele patiënten adviseerden de meeste respondenten eerst neoadjuvante chemo-immunotherapie en – na downstaging – alsnog chirurgie.[11]

Tabel 2. TN-subgroepen voor stadium III-NSCLC en de consensuele definitie voor de resectabiliteit van stadium III-ziekte.[11] ?: TN-combinatie waarin geen consensus werd bereikt; ?*: potentieel resectabel volgens thoraxchirurgen.

	N0	N1	N2 Single	N2 Multi	N2 Bulky	N2 Invasive
T1-2	Not stage III disease	Not stage III disease	Potentially resectable	?	?	Unresectable
T3 size	Not stage III disease	Resectable	Potentially resectable	?	Unresectable	Unresectable
T3 satellite	Not stage III disease	Potentially resectable	Potentially resectable	?	Unresectable	Unresectable
T3 invasion	Not stage III disease	Potentially resectable	?	?	Unresectable	Unresectable
T4 size	Potentially resectable	Potentially resectable	?	?	Unresectable	Unresectable
T4 satellite	Potentially resectable	?*	?	Unresectable	Unresectable	Unresectable
T4 invasion	?*	?*	?	Unresectable	Unresectable	Unresectable

> Patiënten die na neoadjuvante chemo-immunotherapie een major of complete pathologische respons behalen, hebben over het algemeen een goede prognose.

Klinische relevantie

Het opstellen van een uniforme definitie voor resectabiliteit bij stadium III-NSCLC is in eerste instantie relevant en nuttig voor het uitvoeren van klinische studies, waarbij eenduidige populaties patiënten geïncludeerd kunnen worden. Maar ook voor de dagelijkse praktijk is een goede definitie voor resectabiliteit relevant. Een belangrijk discussiepunt bij het definiëren van resectabiliteit betreft namelijk de expertise van de chirurg. Of een tumor wel of niet resectabel is zou in belangrijke mate afhangen van het feit of de betrokken chirurg de resectie kan uitvoeren of niet. De door de EORTC-longkankergroep opgestelde definitie kan hierin richting geven. Mocht een chirurg aangeven dat een tumor niet-resectabel is, maar dit volgens de consensuele definitie wel mogelijk zou moeten zijn, kan in overleg besloten worden de betreffende patiënt door te verwijzen naar een chirurg of behandelcentrum met meer expertise op het gebied van dat type chirurgie.

Daarnaast kan het gebruiken van een eenduidige definitie voor resectabiliteit bij stadium III-NSCLC van invloed zijn op beslissingen rond de behandeling. Waar voorheen niet-resectabele patiënten standaard in aanmerking kwamen voor gelijktijdige chemoradiotherapie, behoort in het geval van potentiële resectabiliteit een neoadjuvante strategie met chemo-immunotherapie tot de mogelijkheden. En patiënten die na neoadjuvante chemo-immunotherapie een major of complete pathologische respons behalen, hebben over het algemeen een goede prognose.[5] Dit kan weer richting geven aan een eventuele vervolgbehandeling.

Verschuiving diagnostiek

Een belangrijke consequentie van de verschuivende definitie voor resectabiliteit en de mogelijkheid tot het geven van neo-adjuvante chemo-immunotherapie is dat de diagnostiek naar voren schuift. Moleculaire diagnostiek speelt op dit moment vooral een grote rol bij stadium IV-NSCLC, waarbij op basis van de moleculaire karakteristieken patiënten geselecteerd worden die in aanmerking komen voor doelgerichte therapie. Omdat duidelijk is dat immunotherapie minder werkzaam is bij patiënten met een mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is, vormt moleculaire diagnostiek in het geval van vroegstadium-tumoren een negatieve selector.[13,14]
Het inzetten van moleculaire diagnostiek in een eerder ziektestadium betekent ook dat het primaire biopt, dat afgenomen is voor het stellen van de diagnose, tevens gebruikt moet worden voor de moleculaire bepalingen, met alle uitdagingen van dien.

Conclusie

Met de ophanden zijnde veranderingen rond de stadiëring van NSCLC en een verschuiving in de definitie voor resectabiliteit van stadium III-ziekte is het advies om bij alle patiënten met longkanker zorgvuldige stadiëring toe te passen en volledige diagnostiek uit te voeren op het primaire biopt. Hierbij is het belangrijk de patiënten open in een multidisciplinair overleg te bespreken. De hoop is dat de consensuele definitie voor resectabiliteit bij stadium III-NSCLC handvatten geeft rond de beslissing patiënten wel of niet te opereren en richting kan geven aan de beslissing patiënten eventueel te behandelen met neoadjuvante chemo-immunotherapie.

Referenties

1. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8e editie. Chichester: Wiley Blackwell; 2017.
2. Asamura H, Nishimura K. IASLC 9th edition TNM stage proposal. WCLC 2023, abstr PL04.03.
3. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, e.a. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for lung cancer: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2023;S1556-0864(23)02310-9.
4. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom. Te raadplegen via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincelling_longcarcinoom.html.
5. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, e.a. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-85.
6. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, e.a. Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):504-13.
7. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, e.a. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. J Clin Oncol. 2023;41(36_suppl):425126.
8. Heymach J, Harpole D, Mitsudomi T, Taube J, Galffy G, Hochmair M, e.a. AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant duvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. AACR 2023; abstr CT005.
9. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, e.a. CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. Ann Oncol. 2023;34:S1295.
10. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, e.a. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503.
11. Houda I, Bahce I, Dickhoff C, Kroese TE, Kroeze SGC, Mariolo AV, e.a. An international EORTC survey on resectability of stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2023;18(11):S55-6.
12. Dingemans AMC, Remon J, Hendriks L, Edwards J, Faivre-Finn C, Reguart N, e.a. Consensual definition of stage III NSCLC resectability: EORTC-Lung Cancer Group Initiative with other scientific societies. J Thorac Oncol. 2023;18(11):S57-8.
13. Attili I, Passaro A, Corvaja C, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, e.a. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2023;119:102602.
14. Seegobin K, Majeed U, Wiest N, Manochakian R, Lou Y, Zhao Y. Immunotherapy in non-small cell lung cancer with actionable mutations other than EGFR. Front Oncol. 2021;11:750657.

NASCHOLING

Lijst verheldert vergoeding tumordiagnostiek NSCLC

Marc de Leeuw

Met medewerking van:

Dr. Kim Monkhorst,
Klinisch patholoog,
afdelingshoofd Moleculaire Diagnostiek,
NKI-AVL Amsterdam,
Voorzitter CieBOD

Samenvatting

Een KNT-lijst maakt bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) helder welke moleculaire diagnostiek valt onder de vergoede zorg. In de praktijk ontbrak deze duidelijkheid nog vaak. Vanuit het Uitvoeringstraject Moleculaire diagnostiek van Zorginstituut Nederland (ZINL) worden voor alle tumortypen lijsten gemaakt met 'klinisch noodzakelijke targets', zodat in het hele land uniformiteit ontstaat rond moleculaire diagnostiek en deze zorg voor alle Nederlanders even goed toegankelijk wordt.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat een KNT-lijst is;
- Wat het doel is van KNT-lijsten en wat de voordelen ervan zijn;
- Hoe u de KNT-lijst bij NSCLC kunt gebruiken.

Moleculaire diagnostiek kan de genetische mutaties van een tumor vaststellen. Dat kan helpen om te voorspellen welke oncolytica effectief zullen zijn en welke niet. Zo is het mogelijk om tumoren selectiever te behandelen, en krijgen alleen de patiënten die hier waarschijnlijk baat bij zullen hebben een oncolyticum. De kennis hierover neemt explosief toe, maar tegelijkertijd groeit het aantal bekende mutaties zo snel dat deze kennis lastig actueel te houden is in alle reguliere richtlijnen. Dit geldt zeker binnen de longoncologie bij NSCLC. Deze vorm van kanker kent vele mutaties die consequenties hebben voor de keuze van een oncologisch geneesmiddel, of die juist leiden tot conclusie dat een bepaald geneesmiddel géén behandeloptie is. Ook bij andere tumortypen spelen deze overwegingen een belangrijke rol.

De heterogeniteit van het Nederlands testlandschap binnen de oncologie in het algemeen is aanzienlijk. Welke moleculaire tumordiagnostiek beschikbaar is, hangt af van het gebied waar een patiënt woont. Deze heterogeniteit kent diverse oorzaken. Zo is het vaak onduidelijk bij welke tests zorgverleners en patiënten aanspraak kunnen maken op vergoeding. Ook zijn er technische verschillen tussen laboratoria onderling: moleculaire diagnostiek kan, afhankelijk van de gewenste targets, een uitgebreid testpanel vereisen dat niet in alle laboratoria beschikbaar is. Bovendien bevelen de huidige richtlijnen soms genetische tests aan waarvoor geen vergoeding beschikbaar is, zoals het geval is bij NRG1-fusiedetectie in de richtlijn voor niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).[1] Een helder overzicht dat op landelijk niveau weergeeft welke moleculair diagnostische tests binnen de vergoede zorg vallen, is een belangrijke voorwaarde voor gelijke toegang tot genetische tumordiagnostiek voor alle Nederlanders.

Raamwerk

Om voor vergoeding in aanmerking te komen, is het nodig om te evalueren welke tests op genetische tumormutaties in klinisch opzicht nuttig en kosteneffectief zijn. Dan ontstaat er een goede basis voor implementatie in de klinische praktijk. Omdat de ontwikkelingen binnen de precisie-oncologie snel gaan, was er behoefte aan een raamwerk waarbinnen moleculair diagnostische tests op hun waarde worden geschat, dat duidelijkheid verschaft over de vergoedingsstatus van een bepaalde test én dat een overzicht biedt op landelijk niveau.

De Haagse politiek onderkende deze behoefte. Dat leidde ertoe dat de Tweede Kamer begin 2020 een initiatiefnota ontving over de invoering van een uitgebreid persoonlijk moleculair genetisch tumorprofiel bij patiënten met kanker.[2] In vervolg hierop kreeg het Zorginstituut Nederland (ZIN) een adviesaanvraag van het ministerie van VWS, waarop het in april 2021 het advies 'Moleculaire diagnostiek in de oncologie' publiceerde. Hierin staat de ambitie om de moleculaire diagnostiek duurzaam in te richten binnen de standaard reguliere zorg. Het hierin voorgestelde raamwerk geeft de effectiviteit en plaatsbepaling van nieuwe testen én de toegankelijkheid en implementatie hiervan integraal weer.[3]

Uitvoeringstraject Moleculaire diagnostiek

Vanaf september 2021 werkte het ZIN in opdracht van het ministerie van VWS aan het Uitvoeringstraject Moleculaire diagnostiek, dat op 1 december 2023 werd afgerond. Het resultaat hiervan is een raamwerk dat de toepassing van moleculaire diagnostiek stroomlijnt. Binnen het raamwerk is verhelderd welke partijen in het zorgstelsel verantwoordelijk zijn voor landelijke besluitvorming rond de inzet van moleculaire diagnostiek. De betrokken beroepsgroepen hebben hiervoor twee nieuwe adviescommissies opgericht. Vanuit de wetenschappelijke vereniging van de oncologen is er een commissie samengesteld die op landelijk niveau inventariseert welk biomarkers en moleculaire targets per tumorsoort klinisch relevant zijn om te testen. Deze komen te staan op lijsten voor 'klinische noodzakelijke targets' (KNT).

Belangrijk voordeel van deze KNT-lijsten is dat ze, in tegenstelling tot oncologische richtlijnen, snel en makkelijk te actualiseren zijn. De commissie die de KNT-lijsten bijwerkt is de Commissie Klinisch Noodzakelijke Targets (CieKNT). Daarnaast hebben pathologen vanuit hun wetenschappelijke vereniging een commissie opgericht die landelijk advies geeft over de effectiviteit van verschillende moleculaire testen en ook adviseert over de optimale teststrategie bij biomarkers en targets die op de KNT-lijsten zijn vermeld: de Commissie ter BeOordeling Diagnostiek (CieBOD).[4]

Scope en status

De KNT-lijsten richten zich alleen op moleculaire targets die gevolgen hebben voor de behandeling, dus de prognostische en predictieve diagnostiek. Moleculaire bepalingen die nodig zijn om een tumor te diagnosticeren, vallen hierbuiten. Bij de behandeling van tumoren zijn de landelijke richtlijnen leidend, en de KNT-lijsten vormen hierop een aanvulling. Dat heeft een aantal belangrijke voordelen in vergelijking met de gangbare richtlijnsystematiek:

- De lijsten zijn dynamisch en kunnen snel worden aangepast bij veranderingen in het verzekerde pakket;
- De lijsten zorgen dat moleculaire diagnostiek bij alle tumortypen op een uniforme wijze wordt beschreven;
- De lijsten zijn afgestemd in tripartiet overleg met vertegenwoordigers vanuit de zorgverzekeraars, waarbij zorgverzekeraars duiding hebben gegeven over de vergoedingsstatus, die per target is aangegeven met een kleurcode;
- De lijsten vormen een goede basis voor de inkoop van moleculaire diagnostiek door zorgverzekeraars.

Het is belangrijk om hierbij op te merken dat de richtlijnsystematiek niet altijd goed toepasbaar is bij het actualiseren van de KNT-lijsten.[5] Zo is nu binnen de longoncologie afgesproken dat de wetenschappelijke commissie die de NSCLC-richtlijn bijhoudt in deze richtlijn verwijst naar de meest actuele KNT-lijst.

KNT-lijsten

Een groot voordeel van de KNT-lijsten is dat oncologen goed op de hoogte zijn van moleculaire biomarkers en targets waarop zij en hun patiënten aanspraak kunnen maken voor vergoeding. Doordat deze lijsten actueel zijn, kunnen oncologen per tumortype en ziektestadium ook snel zien welke moleculaire targets klinisch relevant zijn. Door deze targets te laten testen, kunnen ze tot een juiste behandelkeuze komen bij een patiënt. De klinisch noodzakelijke targets zijn per tumortype verschillend. Welke targets dit zijn, wordt door oncologen en vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK afgestemd in tripartiete overleggen. De CieBAG is een commissie van Zorgverzekeraars Nederland die oordeelt over de stand van wetenschap en praktijk van behandelingen en diagnostiek. Deze overleggen hebben inmiddels geleid tot publicaties van KNT-lijsten voor diverse tumortypen zoals cervixcarcinoom, colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom, mammacarcinoom, melanoom en niercelcarcinoom. Deze zijn terug te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO).[5] De lijst voor NSCLC is te vinden op de site van de NVALT.[6]

Geneesmiddelen

De ingang die het ZIN hanteert bij het verlenen van vergoeding voor een moleculaire tumortest, is het geneesmiddel dat wordt voorgeschreven op basis van het geteste target. Geneesmiddelen op de KNT-lijsten zijn beschikbaar via de basisverzekering, maar ook via een andere route die in Nederland (deels) tot de vergoede zorg behoort: het Drug Access Protocol (DAP). Andere – niet-vergoede – routes waarlangs oncologische geneesmiddelen beschikbaar komen, zijn de door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurde 'compassionate use'-programma's en het Voorwaardelijke Toelating (VT)-traject.[5]

Ook tumortesten die bepalend zijn voor de beslissing óf een oncologisch geneesmiddel wordt ingezet, komen voor vergoeding in aanmerking. Als uit de testuitslag blijkt dat een geneesmiddel bij een specifieke tumormutatie naar verwachting niet zal werken, en is er verder geen geneesmiddel dat wél effectief is bij deze tumormutatie, dan wordt de test toch vergoed. Zo dragen deze testen bij aan doelmatig geneesmiddelgebruik; onnodige inzet van niet-effectieve oncolytica wordt vermeden. Een voorbeeld hiervan is de detectie van de *tumor mutational burden* (TMB) in combinatie met andere genetische afwijkingen (STK11, KEAP1 en/of een receptor-tyrosinekinase (RTK)- afwijking) bij NSCLC. Bij patiënten met deze biomarkers zijn er sterke aanwijzingen dat immuuntherapie niet effectief is en dat moet worden afgezien van gebruik hiervan. Met de cieBAG en het ZINL is overeengestemd dat dit soort testen wel op de KNT-lijst voor NSCLC mogen worden opgenomen.[6]

Kleurcodes

De KNT-lijsten vermelden de mutaties met de bijbehorende oncologische geneesmiddelen. De mutaties en het passende geneesmiddel zijn met vier verschillende kleuren aangegeven:

- Blauw geeft aan dat een behandeling en bijbehorend target worden vergoed;
- Paars geeft aan dat het target een behandelconsequentie heeft in het kader van vergoede therapie: de test wordt vergoed, ook als de uitslag hiervan leidt tot het afzien van behandeling;
- Groen geeft oncologische geneesmiddelen weer, plus de targets die via een andere route in Nederland beschikbaar zijn, maar niet tot de vergoede zorg behoren;
- Oranje beschrijft een target dat in combinatie met een geneesmiddel in klinisch onderzoek is.

Om dit te illustreren voor NSCLC volgen hieronder enkele voorbeelden die zijn vermeld op de KNT-lijst voor dit tumortype.

- Blauw is bijvoorbeeld de test op EGFR-exon 19-deletie (7e editie TNM) of L858R-mutatie bij patiënten met stadium Ib-IIIa NSCLC in combinatie met het oncologische geneesmiddel osimertinib, een tyrosinekinaseremmer. Deze mutatie komt bij 8,5% van deze patiëntenpopulatie voor;

- Paars is bijvoorbeeld de test op STK11-, KEAP1- en RTK-afwijkingen in combinatie met en lage TMB bij patiënten met stadium IIIb/IV niet-squameus NSCLC en squameus NSCLC bij niet-rokers. Onderzoek heeft laten zien dat immunotherapie minder effectief is bij tumoren met bepaalde combinaties van deze biomarkers;
- Groen is bijvoorbeeld larotrectinib bij patiënten met ziekte-progressie op doelgerichte behandeling met NSCLC met NTRK-fusie. Dit geneesmiddel is beschikbaar via het DAP.[6]

Aanpassing

Zoals al aangegeven, gaan de ontwikkelingen in het onderzoeksveld naar moleculaire oncologische targets voor geneesmiddelen snel. Actualisering van de KNT-lijsten doet de CieKNT in afstemming met de CieBAG en NKF. Input hiervoor kan komen via de CieBOM en de NVMO-commissie Off-label-indicatiestelling Oncologische Middelen (CieOOM), die van tijd tot tijd komen met nieuwe adviezen. Ook zorgverleners kunnen een verzoek indienen tot aanpassing van een KNT-lijst als bijvoorbeeld in onderzoek een potentieel nieuwe biomarker is ontdekt die klinisch relevant is bij de behandelstrategie van vergoede geneesmiddelen. Aanvragen voor aanpassingen vanuit patiëntenorganisaties en farmaceutische bedrijven moeten via een zorgverlener verlopen [5].

Conclusie

Belangrijk is dat de KNT-lijsten geen aanbevelingen bevatten voor de manier waarop de tests moeten worden uitgevoerd. Bij de keuze hiervoor spelen meerdere factoren een rol. Doelmatigheid, gelijke toegankelijkheid en goede kwaliteit van zorg op landelijk niveau zijn hierbij cruciaal. Patiënten moeten ongeacht het ziekenhuis waar ze binnenkomen toegang hebben tot tests voor de 'klinisch noodzakelijke targets', ook al is daarvoor verwijzing nodig naar een ander centrum. Niet alle laboratoria zullen over alle tests beschikken; sommige specifieke uitgebreide tests zullen slechts in een beperkt aantal beschikbaar zijn. Er is zelfs een trend te zien dat grotere laboratoria samenwerken om apparatuur te delen. Ook van belang is de behoefte aan een bepaald type diagnostiek. Om een sluitende logistiek te bereiken zijn goede afspraken met zorgverzekeraars en de laboratoria nodig. Zo komt moleculair testen binnen handbereik voor alle Nederlanders die dit nodig hebben.

Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/algemeen.html.
2. Initiatiefnota van de leden Sazias, Van den Berg en Veldman over urgentie invoering uitgebreid persoonlijk profiel. Kamerstuk 35383. https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-35383-3.html.
3. Zorginstituut Nederland. Uitvoeringstraject Moleculaire diagnostiek. www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek.
4. Zorginstituut Nederland. Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek, 1 december 2023. www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/brief/2023/12/01/eindbrief-uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek.
5. NVMO. Toelichting lijsten Klinisch Noodzakelijke Targets. www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/.
6. Werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Oncologie. KNT-lijst NSCLC, versie 2023-1, 4 augustus 2023. www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten/_/Klinische%20Noodzakelijke%20Targets/NSCLC_KNT_lijst_v.2023_1.pdf.

Scan deze QR-code om de KNT-lijst NSCLC te lezen.

Arexvy is geïndiceerd voor actieve immunisatie voor de preventie van een aandoening van de lagere luchtwegen (lower respiratory tract disease,LRTD) veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus bij volwassenen van 60 jaar en ouder.
Meest voorkomende bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (61%), vermoeidheid (34%), myalgie (29%), hoofdpijn (28%) en artralgie (18%). Deze bijwerkingen waren doorgaans licht of matig in intensiteit en verdwenen binnen een paar dagen na de vaccinatie.

Referenties: **1.** Arexvy, SmPC EMA, Juni 2023. **2.** Papi A et al. N Engl J Med 2023;388(7):595–608. **3.** Leroux-Roels I et al. J Infect Dis 2023;227:761–772. **4.** https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_747630_22/1/

Verkorte Productinformatie Arexvy

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** Arexvy poeder en suspensie voor suspensie voor injectie, Respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin (recombinant, met adjuvans). Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml) RSVPreF3-antigeen 120 microgram met AS01$_E$ als adjuvans. Indicaties: Arexvy is geïndiceerd voor actieve immunisatie voor de preventie van een aandoening van de lagere luchtwegen (lower respiratory tract disease, LRTD) veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus bij volwassenen van 60 jaar en ouder. Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Dosering: Arexvy wordt toegediend als een enkelvoudige dosis van 0,5 ml. De noodzaak van een hervaccinatie met een volgende dosis is niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van Arexvy bij kinderen is niet vastgesteld. Arexvy is uitsluitend bestemd voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin. Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Vaccinatie moet uitgesteld worden bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou niet moeten leiden tot uitstel van de vaccinatie. Het vaccinatieproces zelf kan gepaard gaan met aan angst gerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen. Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Arexvy met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening. Gegevens over de veiligheid en immunogeniciteit van Arexvy zijn niet beschikbaar voor immuungecompromitteerde personen. Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva of patiënten met immunodeficiëntie kunnen een verminderde immuunrespons op Arexvy hebben. **Interacties:** Arexvy kan gelijktijdig worden toegediend met seizoensgebonden influenzavaccin (quadrivalent, standaarddosis, zonder adjuvans, geïnactiveerd). Indien Arexvy gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend. Gelijktijdige toediening van Arexvy met andere vaccins is niet onderzocht. **Zwangerschap:** Er zijn geen gegevens over het gebruik van Arexvy bij zwangere vrouwen. Na toediening van een RSVPreF3-onderzoeksvaccin zonder adjuvans aan 3.557 zwangere vrouwen bij een enkel klinisch onderzoek werd een toename van vroeggeboorten gezien in vergelijking met placebotoediening. Op dit moment kan geen conclusie worden getrokken over een oorzakelijk verband tussen toediening van RSVPreF3 zonder adjuvans en vroeggeboorte. De resultaten van dieronderzoek met een RSVPreF3-onderzoeksvaccin zonder adjuvans en de met Arexvy verkregen resultaten duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Arexvy wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. **Rijvaardigheid:** Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed van Arexvy op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Arexvy heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de effecten vermeld in de 'Bijwerkingen' (bijv. vermoeidheid) kan tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. **Bijwerkingen:** ***Zeer vaak:*** hoofdpijn, myalgie, artralgie, injectieplaatspijn, vermoeidheid. ***Vaak:*** injectieplaatserytheem, zwelling van injectieplaats, koorts, koude rillingen. ***Soms:*** lymfadenopathie, overgevoeligheidsreactie (zoals rash), nausea, abdominale pijn, braken, injectieplaatspruritus, pijn, malaise. Verpakking: Arexvy wordt geleverd als poeder voor 1 dosis in een injectieflacon met een stop (butylrubber) en een mosterdgroene flip-offdop (antigeen) plus suspensie voor 1 dosis in een injectieflacon met een stop (butylrubber) en een bruine flip-offdop (adjuvans). Het poeder (antigeen) en de suspensie (adjuvans) moeten voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd. Aflevering: U.R.

Arexvy is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven. Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met 033-2081100 of mailt u naar nl.medischevraag@gsk.com of nl.bijwerking@gsk.com. U kunt ook terecht op www.gskpro.com/nl-nl/contact. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. GlaxoSmithKline BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort. Verkorte Productinformatie (Juli 2023) PI-11901 Prod. januari 2024 PM-NL-RSA-BNNR-230004

Verkorte Productinformatie Trelegy Ellipta

Samenstelling: Trelegy Ellipta bevat per afgegeven dosis 92 microgram fluticasonfuroaat, 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). **Indicatie:** onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarine-antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1). **Dosering:** de aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie Trelegy Ellipta 92/55/22 microgram eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij patiënten van 65 jaar of ouder of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis, is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. Als een paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandelingdirect worden gestaakt en indien nodig een andere behandeling worden gestart. Er zijn geen klinische gegevens die het gebruik van dit geneesmiddel ondersteunen voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme of voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie (d.w.z. als rescue-medicatie). Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen kan duiden op verslechtering van de ziektecontrole. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Trelegy Ellipta dienen de patiënt en het COPDbehandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met een instabiele of levensbedreigende hart- en vaataandoening, urineretentie, nauwekamerhoekglaucoom, convulsieve aandoeningen, thyrotoxicose, longtuberculose, chronische of onbehandelde infecties en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op β_2-adrenerge agonisten. Indien Trelegy Ellipta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren. Bij diabetische patienten moet in het begin van de behandeling met Trelegy Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwlettend worden gemonitord. Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroïden, met name bij hoge doses die voor langere perioden worden voorgeschreven. Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis die Trelegy Ellipta krijgen moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïdegerelateerde bijwerkingen. Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Een toename van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose galactosemalabsorptie mogen Trelegy Ellipta niet gebruiken omdat het lactose bevat. **Interacties:** voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, ritonavir en cobicistat-bevattende middelen moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. De gelijktijdige toediening van Trelegy Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten of langwerkende β_2-adrenerge agonisten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het de bijwerkingen kan versterken. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van β_2-adrenerge agonisten versterken, en daarom is voorzichtigheid geboden. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of fluticasonfuroaat, umeclidinium, vilanterol of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere corticosteroïden, muscarine antagonisten en β_2-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: pneumonie, bovensteluchtweginfectie, faryngitis, rinitis, sinusitis, urineweginfectie, bronchitis, griep, nasofaryngitis, candidiasis van mond en keel, hoofdpijn, hoesten, artralgie, rugpijn, orofaryngeale pijn, constipatie; soms: virale luchtweginfectie, atriumfibrillatie, supraventriculaire tachyaritmie, tachycardie, botbreuken, droge mond, dysfonie, dysgeusie, gezichtsvermogen wazig, glaucoom, oogpijn; zelden: overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angio-oedeem, urticaria en rash), intraoculaire druk verhoogd, urineretentie, dysurie; **Verpakking:** een verpakking Trelegy Ellipta bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R. Trelegy Ellipta is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven. **Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product** belt u met 033-2081100 of mailt u naar nl.medischevraag@gsk.com of nl.bijwerking@gsk.com. U kunt ook terecht op www.gskpro.com/nl-nl/contact. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. GlaxoSmithKline BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort

Verkorte Productinformatie (2023) PI-1012.

Afkortingen
ICS = inhalatiecorticosteroïde, LABA = langwerkende beta2 agonist, LAMA = langwerkende muscarine antagonist

Trelegy Ellipta is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.
© 2023 de GSK groep van bedrijven of de licentiegever.

Referenties
1. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 438-46. **2**. SmPC Trelegy Ellipta **3**. Boscia JA et al. Clin Ther 2012; 34: 1655-66. **4**. Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13: 72-86. **5**. Van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26: 16079. **6**. Tabel inhalatoren COPD NHG https://richtlijnen.nhg.org/

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE DUPIXENT®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Dupixent® 200 mg (300 mg) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. Dupixent® 200 mg (300 mg) oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen bevat per voorgevulde spuit of pen voor eenmalig gebruik 200 mg dupilumab in een oplossing van 1,14 ml (175 mg/ml). Dupixent 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen bevat per voorgevulde spuit of pen voor eenmalig gebruik 300 mg dupilumab in een oplossing van 2 ml (150 mg/ml). Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam en wordt geproduceerd uit ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO, Chinese hamster ovary) door middel van recombinant DNA technologie. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie (injectie). Een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing, die vrij is van zichtbare deeltjes, met een pH van ongeveer 5,9. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** *Atopische dermatitis: Volwassenen en adolescenten:* Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor een systemische behandeling. *Kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar:* Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige atopische dermatitis bij kinderen van 6 *maanden* tot en met 11 jaar oud die in aanmerking komen voor systemische behandeling. *Astma: Volwassenen en adolescenten:* Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij *volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder* als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling. *Kinderen van 6 tot en met 11 jaar.* Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie, gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), die onvoldoende kunnen worden behandeld met matig-tot hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling. *Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP):* Dupixent is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroïden voor de behandeling van *volwassenen* met ernstige CRSwNP voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt. *Prurigo Nodularis (PN):* Dupixent is geïndiceerd bij de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige prurigo nodularis (PN) die in aanmerking komen voor systemische therapie. Eosinofiele oesofagitis (EoE): Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 40 kg, die onvoldoende onder controle zijn met, inteleraart of geen kandidaat zijn voor een conventionele behandeling met geneesmiddelen. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** De behandeling dient te worden opgestart door bevoegde beoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met de diagnose en behandeling van de aandoeningen waarvoor dupilumab is geïndiceerd. Dosering: *Atopische dermatitis: Volwassenen:* De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. *Adolescenten (12 tot 17 jaar oud):* Patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg: een initiële dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg) gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken. *Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud**: Patiënten met een lichaamsgewicht van 15 kg tot < 60 kg: een initiële dosis van 300 mg (één injectie van 300 mg) op dag 1, gevolgd door 300 mg op dag 15 en daarna 300 mg elke 4 weken (Q4W)*, te starten 4 weken na de dosis van dag 15. Voor Patiënten van ≥ 60 kg, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg) en daarna 300 mg elke twee weken (Q2W). De dosis kan naargelang het oordeel van de arts verhoogd worden naar 200 mg Q2W bij patiënten met een lichaamsgewicht van 15 kg tot minder dan 60 kg. *Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar:* Patiënten met een lichaamsgewicht van 5 kg tot < 15kg: een initiële dosis van 200 mg (één injectie van 200 mg) en daarna 200 mg elke 4 weken (Q4W). Patiënten met een lichaamsgewicht van 15 kg tot < 30 kg: een initiële dosis van 300 mg (één injectie van 300 mg) en daarna 300 mg elke 4 weken (Q4W). Dupilumab kan gebruikt worden met of zonder bendelende met topische corticosteroïden. Het is mogelijk topische calcineurinremmers te gebruiken, maar dit zou moeten worden beperkt tot enkel de probleemgebieden, zoals het gezicht, de huis, intertrigineuze gebieden en de genitaliën. Als patiënten na 16 weken behandeling voor atopische dermatitis geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 16 weken. Als een onderbreking van de behandeling met dupilumab noodzakelijk wordt, kunnen patiënten nog steeds met succes opnieuw behandeld worden. *Astma: Volwassenen en adolescenten:* De aanbevolen dosering dupilumab voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) is: Voor patiënten met ernstig astma en die orale corticosteroïden gebruiken, of voor patiënten met ernstig astma en comorbide matige tot ernstige atopische dermatitis of volwassenen met comorbide ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Voor alle andere patiënten een initiële dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg), gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. *Kinderen van 6 tot en met 11 jaar:* De aanbevolen subcutane dosis dupilumab voor pediatrische patiënten van 6 tot en met 11 jaar is: voor kinderen van 15 tot minder dan 30 kg: 300 mg elke 4 weken (Q4W); voor kinderen van 30 tot minder dan 60 kg: 200 mg elke 2 weken (Q2W) of 300 mg elke 4 weken (Q4W); voor kinderen van 60 kg of meer: 200 mg elke 2 weken. Voor pediatrische patiënten (6 tot en met 11 jaar) met astma en comorbide ernstige atopische dermatitis moet volgens de goedgekeurde indicatie de aanbevolen dosis zoals hoger beschreven* worden gevolgd. Patiënten die gelijktijdig orale corticosteroïden ontvangen, kunnen hun dosis steroïden verlagen als er klinische verbetering is opgetreden met dupilumab. Het verlagen van steroïden dient geleidelijk te gebeuren. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling dient ten minste jaarlijks gebeurtenis te worden op basis van de beoordeling van de arts op de mate van astmacontrole van de patiënt. *Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP):* De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een initiële dosis van 300 mg, gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. Als patiënten na 24 weken behandeling voor CRSwNP geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 24 weken. *Prurigo Nodularis (PN):* De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken. Dupilumab kan worden gebruikt met of zonder topische corticosteroïden. Er zijn klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over patiënten met PN die maximaal 24 weken zijn behandeld. Als patiënten na 24 weken behandeling voor PN geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. *Eosinofiele oesofagitis (EoE):* De aanbevolen dosis dupilumab voor patiënten van 12 jaar en ouder is 300 mg, wekelijks toegediend (QW). Dupilumab 300 mg QW is niet onderzocht bij patiënten met EoE die minder dan 40 kg wegen. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. Dupilumab 300 mg QW werd onderzocht tot 52 weken. Dosering na 52 weken werd niet onderzocht. Gemiste dosis: In het geval dat een wekelijkse dosis wordt gemist, dan de dosis dan zo snel mogelijk toe, waarbij een nieuw schema wordt gestart op basis van deze datum. Als een tweewekelijkse dosis wordt gemist, dien de injectie dan toe binnen 7 dagen na de gemiste dosis en hervat het oorspronkelijke schema van de patiënt. Als de gemiste dosis niet binnen 7 dagen wordt toegediend, wacht dan tot de volgende dosis volgens het oorspronkelijke schema. Als een vierwekelijkse dosis wordt gemist, dien de injectie dan toe binnen 7 dagen na de gemiste dosis en hervat het oorspronkelijke schema van de patiënt. Als de gemiste dosis niet binnen 7 dagen wordt toegediend, dien de dosis toe en begin met een nieuw schema op basis van deze datum. Speciale populaties: *Ouderen (≥ 65 jaar):* Voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast. *Nierfunctiestoornis:* Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. *Leverfunctiestoornis:* Er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. *Lichaamsgewicht:* De dosis hoeft niet te worden aangepast aan het lichaamsgewicht voor patiënten met astma en EGE van 12 jaar en ouder of bij volwassenen met atopische dermatitis of CRSwNP, of PN. *Pediatrische patiënten:* De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met atopische dermatitis jonger dan 6 maanden oud zijn niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met een lichaamsgewicht van < 5 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met ernstig astma jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met CRSwNP jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met PN jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met EoE jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Wijze van toediening: Subcutaan gebruik. De voorgevulde pen met dupilumab is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Voor kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar oud met atopische dermatitis en astma is de voorgevulde spuit met dupilumab de geschikte presentatie voor toediening aan deze populatie. Dupilumab wordt toegediend door middel van subcutane injectie in de dij of buik, met uitzondering van het gebied van 5 cm rond de navel. Indien iemand anders de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen dient enkel voor eenmalig gebruik. Dupixent 200 mg: Voor de eerste dosis van 400 mg moeten twee injecties van 200 mg Dupixent na elkaar toegediend worden op verschillende injectieplaatsen. Dupixent 300 mg: Voor de eerste dosis van 600 mg moeten twee injecties van 300 mg Dupixent na elkaar toegediend worden op verschillende injectieplaatsen. Het wordt aanbevolen om van injectieplaats te wisselen bij iedere injectie. Dupilumab niet injecteren in pijnlijke, beschadigde of gekneusde huid of in de buurt van littekenweefsel. Een patiënt mag zelf dupilumab toedienen of de mantelzorger van de patiënt kan dupilumab toedienen indien de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bepaalt dat dit aangewezen is. De patiënt en/of mantelzorgers moeten goed worden geïnstrueerd in het voorbereiden en toedienen van dupilumab voorafgaand aan het gebruik, volgens de rubriek "Instructies voor gebruik" aan het einde van de bijsluiter. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). **WAARSCHUWINGEN:** Acute astma-exacerbaties: Dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acute astmasymptomen of acute exacerbaties. Dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acuut bronchospasme of status astmaticus. Corticosteroïden: Bij initiatie van de behandeling met dupilumab mag men niet abrupt stoppen met het gebruik van systemische, topische, of geïnhaleerde corticosteroïden. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren en onder rechtstreeks toezicht van een arts. Een verlaging van de dosis corticosteroïden kan gepaard gaan met systemische ontwenningssymptomen en/of kan aandoeningen aan het licht brengen die voorheen door de systemische behandeling met corticosteroïden werden onderdrukt. Type 2 ontstekingsbiomarkers kunnen worden onderdrukt door systemisch gebruik van corticosteroïden. Dit dient men in overweging te nemen om de type 2 status vast te stellen bij patiënten die orale corticosteroïden gebruiken. Overgevoeligheid: Vindt er een systemische overgevoeligheidsreactie (onmiddellijk of vertraagd) plaats, stop dan onmiddellijk met het toedienen van dupilumab en start met de van toepassing zijnde behandeling. Er zijn gevallen van een anafylactische reactie, angio-oedeem, serumziekte of een serumziekteachtige reactie gemeld. De gevallen van een anafylactische reactie en angio-oedeem hebben zich vanaf enkele minuten tot maximaal zeven dagen na de injectie met dupilumab voorgedaan. Eosinofiele aandoeningen: Gevallen van eosinofiele pneumonie en gevallen van vasculitis die overeenkomen met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) zijn gemeld bij dupilumab bij volwassen patiënten die deelnamen aan het ontwikkelingsprogramma voor astma. Gevallen van vasculitis in overeenstemming met EGPA zijn gemeld met dupilumab en placebo bij volwassen patiënten met comorbide astma in het CRSwNP ontwikkelingsprogramma. Artsen dienen te letten op vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties, en/of neuropathie die zich presenteren bij hun patiënten met eosinofilie. Patiënten die worden behandeld voor astma kunnen ernstige systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van eosinofiele pneumonie of vasculitis die overeenkomen met eosinofiele granulomatose met polyangiitis, aandoeningen die vaak worden behandeld met systemische corticosteroïden. Deze voorvallen kunnen vaak, maar niet altijd, samenhangen met het vertagen van de behandeling met orale corticosteroïden. Intestinale worminfecties: Patiënten met bekende intestinale worminfecties werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Dupilumab kan invloed hebben op de reactie van het immuunsysteem op intestinale wormeinfecties, omdat het de IL-4/IL-13-signaaltransductie blokkeert. Patiënten met bestaande intestinale wormeinfecties moeten adequaat behandeld worden alvorens men dupilumab opstart. Als patiënten geïnfecteerd raken gedurende de behandeling met dupilumab en zij reageren niet op een behandeling tegen intestinale wormen, stop dan met dupilumab tot de infectie is verholpen. Er zijn gevallen van enterobiasis gemeld bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar die deelnamen aan het pediatrisch astma ontwikkelingsprogramma. Aan conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen: Er zijn aan conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen gemeld bij dupilumab, voornamelijk bij patiënten met atopische dermatitis. Sommige patiënten hebben visuele stoornissen (bv. wazig zicht) gemeld in verband met conjunctivitis of keratitis. Patiënten moet geadviseerd worden om nieuw opgetreden of verergerende oogsymptomen te melden aan hun zorgverlener. Patiënten die worden behandeld met dupilumab en die conjunctivitis ontwikkelen die zich niet met standaardbehandeling laat verhelpen, of tekenen en symptomen vertonen die op keratitis wijzen, dienen een oogonderzoek te ondergaan, indien van toepassing. Patiënten met comorbide astma: Patiënten die dupilumab gebruiken en comorbide astma hebben, mogen hun behandeling voor astma niet aanpassen of stoppetten zonder hierover eerst met hun arts te overleggen. Patiënten met comorbide astma dienen zorgvuldig te worden opgevolgd na stopzetting van dupilumab. Vaccinaties: Gelijktijdig gebruik van levende en levende verzwakte vaccins met dupilumab moet worden vermeden, aangezien de klinische veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Het wordt aanbevolen om patiënten te vaccineren met levende en levende verzwakte immunisaties in overeenstemming met de huidige richtlijnen voorafgaand aan de behandeling met dupilumab. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar ter ondersteuning van meer specifieke richtlijnen voor toediening van levende of levende verzwakte vaccins bij patiënten die met dupilumab worden behandeld. De immuunreactie op het TdaP-vaccin en het meningokokken-polysacharidevaccin werden beoordeeld. **BIJWERKINGEN:**Vaak (≥ 1/100, < 1/10): conjunctivitis*, orale herpes*, eosinofilie, allergische conjunctivitis*, artralgie*, reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem, oedeem, pruritus, pijn, zwelling en blauwe plekken); soms (≥ 1/1.000, < 1/100): Angio-oedeem*, Oculaire pruritus*, Blefaritis*, Keratitis**, droog oog*, Rash in gezicht*; zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000): serumziekte, serumziekteachtige reacties, anafylactische reactie, ulceratieve keratitis**. **Nederland**: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk. **LOKALE VERTEGENWOORDIGERS:** Sanofi B.V. Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland. Tel: +31 20 245 4000. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/17/1229/001 – EU/1/17/1229/002 – EU/1/17/1229/003 – EU/1/17/1229/004 – EU/1/17/1229/005 – EU/1/17/1229/006 – EU/1/17/1229/008 – EU/1/17/1229/009 – EU/1/17/1229/010 – EU/1/17/1229/011 – EU/1/17/1229/012 – EU/1/17/1229/013 – EU/1/17/1229/014 – EU/1/17/1229/016 – EU/1/17/1229/017 – EU/1/17/1229/018 – EU/1/17/1229/020 –– EU/1/17/1229/023 – EU/1/17/1229/024 – EU/1/17/1229/025 – EU/1/17/1229/026 – EU/1/17/1229/027 – EU/1/17/1229/028. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING:** Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2017. Datum van laatste verlenging: 2 september 2022. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 08/2023. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.Nederland: **Aflevering en vergoeding:** U.R. Financiering verloopt via add-on. Voor prijzen zie de Z-index taxe.

Voetnoten:
*ETHOS: RCT 52 wkn, symptomatische COPD-patiënten; post-bronchodilatatie FEV_1 ≥ 25% tot <65% van voorspeld (gem. 43%), CAT-score ≥ 10 bij gebruik van ≥ 2 dagelijkse onderhoudsbehandeling ≥ 6 wkn voorafgaand aan screening, ≥ 1 matige of ernstige longaanval in voorgaande jaar (N = 8.588). Primair eindpunt: aantal matig/ernstige longaanvallen met Trixeo (FOR/GLY/BUD) vs. FOR/GLY en FOR/BUD. Secundaire eindpunten: o.a. tijd tot eerste matig/ernstige longaanval, gebruik rescue medicatie, aantal ernstige longaanvallen, SGRQ, EXACT, TDI en mortaliteitsrisico (alle oorzaken). FOR = formoterol, GLY = glycopyrronium, BUD = budesonide. $ = FOR/GLY, # Unadjusted p-waarde vanwege een niet significant eindpunt in de type-1 statistische hiërarchie

Referenties:
1. SmPC Trixeo Aerosphere, **2.** Ferguson et al. Lancet Resp 2018;6:747-758, **3**. Rabe et al. NEJM 2020;383:35-48, **4.** Martinez et al. AJRCCM 2021 Mar 1;203(5):553-564

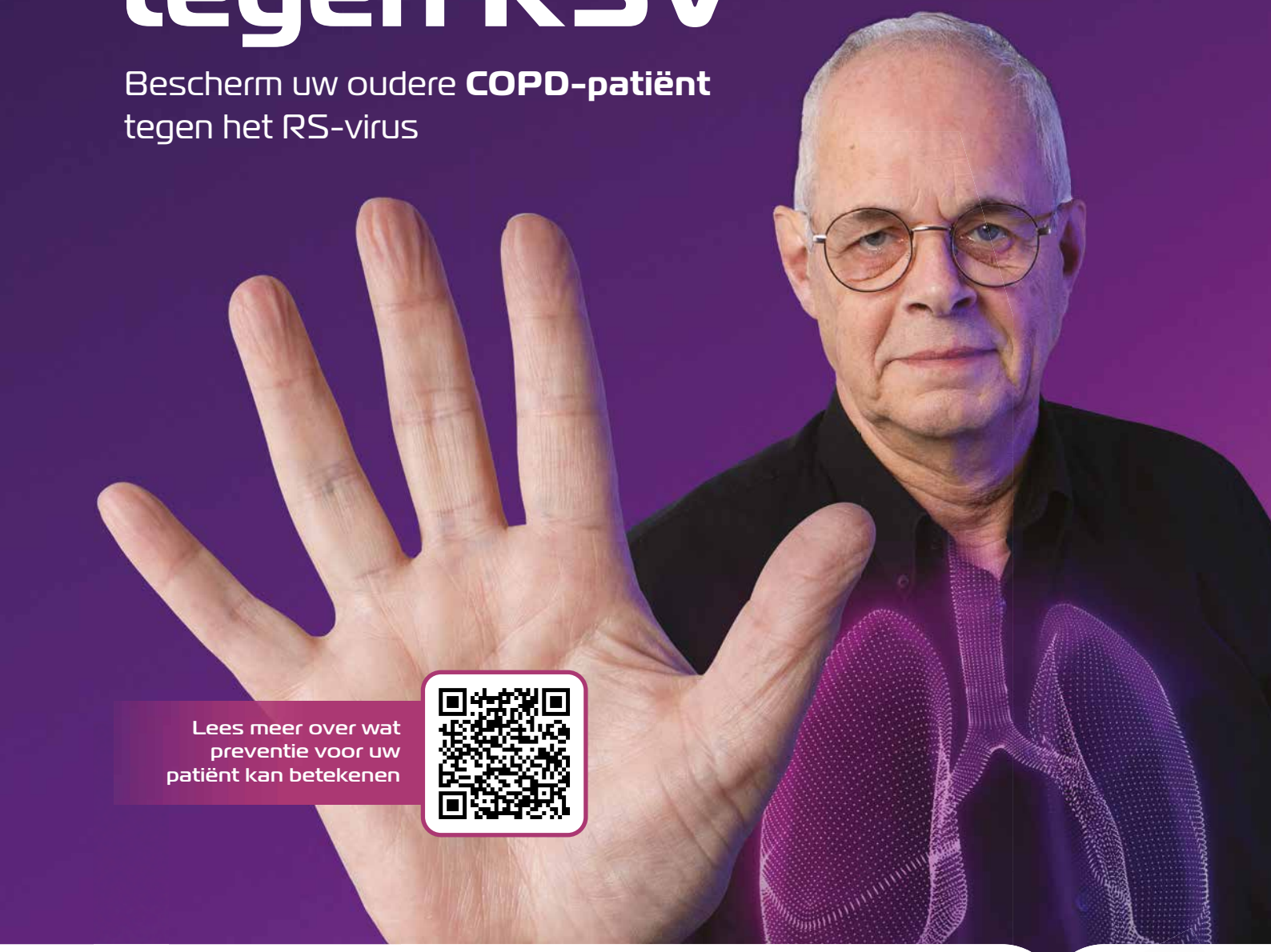
Verkorte productinformatie Trixeo Aerosphere® (Nov 2023)
▼ **Farmaceutische vorm en samenstelling**: Aerosol, suspensie. Elke geïnhaleerde dosis bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat, 9 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,2 mcg glycopyrronium, en 160 mcg budesonide. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 mcg formoterolfumaraatdihydraat, 9,6 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,7 mcg glycopyrronium, en 170 mcg budesonide. **Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica i.c.m. anticholinergica incl. drievoudige combinaties met corticosteroïden. **ATC code:** R03AL11 **Indicatie:** Onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β2-agonist of een combinatie van een langwerkende β2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering:** De aanbevolen en maximale dosis is tweemaal daags 2 inhalaties (2 's ochtends en 2 's avonds). De zorgprofessional dient het correcte inhalatorgebruik te tonen en de juiste inhalatietechniek regelmatig te controleren. Patiënten die het tegelijk indrukken en inademen moeilijk vinden, kunnen Trixeo Aerosphere gebruiken met voorzetkamer (Aerochamber Plus Flow-Vu). **Contra indicaties:** Overgevoeligheid voor (een van) de werkzame stoffen en/of de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling. Als paradoxaal bronchospasme optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestopt en, indien nodig, alternatieve behandeling te worden ingesteld. Het wordt afgeraden plots te stoppen met dit geneesmiddel bij verslechtering van ziekte want dit kan wijzen op een onderliggende aandoening die herbeoordeling vereist. Voorzichtigheid is geboden bij klinisch significante ongecontroleerde en ernstige cardiovasculaire ziekte, bij bekende/vermoede verlenging van het QTc-interval en bij thyrotoxicose, symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie en nauwe-kamerhoekglaucoom. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over acute nauwe-kamerhoekglaucoom, te stoppen met dit geneesmiddel en onmiddellijk hun arts te contacteren als zij dit ontwikkelen. Als een patiënt visusstoornissen ontwikkelt, dient doorverwijzing naar een oogarts overwogen te worden. Mogelijke systemische corticosteroïde effecten op botdichtheid dienen overwogen te worden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses i.c.m. risicofactoren voor osteoporose. Patiënten die overstappen van orale steroïden, behandeld werden met hoge doses corticosteroïden of langdurig de hoogst aanbevolen dosis inhalatiecorticosteroïden ontvingen, kunnen bijnierinsufficiëntie vertonen bij ernstige stress waarbij, en bij electieve operaties, aanvullende systemische corticosteroïdsuppleties overwogen dient te worden. Alertheid op mogelijke ontwikkeling van pneumonie is geboden omdat de klinische kenmerken kunnen overlappen met die van COPD-exacerbaties. β2-agonisten kunnen potentieel ernstige hypokaliëmie veroorzaken wat versterkt kan worden door hypoxie, daarom is extra alertheid geboden bij ernstige COPD. Plasmaglucose dient tijdens de behandeling gemonitord te worden. Bij ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie mag dit middel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Trixeo Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter een soms voorkomende bijwerking waar rekening mee gehouden moet worden tijdens het besturen van voertuigen of gebruik van machines. **Interacties:** Gelijktijdig gebruik van 1) sterke CYP3A-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers en cobicistathoudende producten) voor langdurige behandeling (≥ 2 weken) verhoogt naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen en dient vermeden te worden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen, waarop patiënten gemonitord dienen te worden; 2) β-adrenerge blokkers kan potentieel versterkende effecten hebben en dient te worden vermeden tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico, waarbij cardioselectieve β-adrenerge blokkers de voorkeur hebben; 3) geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β2-adrenerge agonisten bevatten, wordt niet aanbevolen en gelijktijdig gebruik van andere β-adrenerge geneesmiddelen maakt voorzichtigheid noodzakelijk; 4) o.a. xanthinederivaten, steroïden en niet-kaliumsparende diuretica kan mogelijke initiële hypokaliëmie versterken, wat de kans op aritmieën vergroot bij digitalisglycosidengebruik; 5) anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonaten verhoogt het risico op aritmieën; 6) quinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidase(MAO)-remmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. 7) L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kan de cardiale tolerantie t.o.v. β2-sympathomimetica verhinderen. 8) MAO-remmers, o.a. die met vergelijkbare eigenschappen als furazolidone en procarbazine, kan hypertensieve reacties uitlokken. **Bijwerkingen:** Vaak (≥ 1/100, < 1/10): orale candidiasis, pneumonie, hyperglykemie, angst, insomnia, hoofdpijn, hartkloppingen, dysfonie, hoesten, nausea, spierspasmen en urineweginfectie. Soms (≥ 1/1000, < 1/100): overgevoeligheid, depressie, agitatie, rusteloosheid, nervositeit, duizeligheid, tremor, angina pectoris, tachycardie, cardiale aritmieën, keelirritatie, bronchospasme, droge mond, blauwe plekken, urineretentie en pijn op de borst. Zeer zelden (< 1/10.000): tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten en abnormaal gedrag. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): angio-oedeem, gezichtsvermogen wazig, cataract en glaucoom. **Afleverstatus:** U.R., volledig vergoed. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de QRD-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie: AstraZeneca BV, Postbus 93015, 2509 AA Den Haag. Tel. 085 808 9900. VEEVA NL-12927/prod.11.2023

TRIXEO AEROSPHERE™
(formoterol, glycopyrronium en budesonide) Dosis-aërosol

NL-13353 Prod.

Zeg NEE tegen RSV

Bescherm uw oudere **COPD-patiënt** tegen het RS-virus



Lees meer over wat preventie voor uw patiënt kan betekenen

AREXVY is het eerste goedgekeurde vaccin tegen het RS-virus bij ouderen.[1,2#]

- AREXVY biedt 94,6% werkzaamheid tegen RSV-LRTD bij 60 plussers met 1 of meer relevante comorbiditeiten.[1,2##]
- AREXVY is speciaal ontwikkeld met een adjuvans om bij de oudere populatie een goede immuunrespons op te roepen tegen het RS-virus.[3]
- Het GOLD Report 2024 beveelt RS-virusvaccinatie aan bij COPD-patiënten van 60 jaar en ouder (Evidence level A).[4]

Per 1-1-2024 vergoeding mogelijk via ziekenhuis[5]

AREXVY
RESPIRATOIR SYNCYTIEEL VIRUS VACCIN (RECOMBINANT, MET ADJUVANS)

GSK, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Prod. Januari 2024 PM-NL-RSA-BNNR-230006

NASCHOLING

Onderzoek doelgerichte therapie bij EGFR-gemuteerd NSCLC volop in beweging

Marlies Noordzij

Met medewerking van:

Dr. Wouter van Geffen
Longarts,
Medisch Centrum Leeuwarden

Samenvatting

Wetenschappelijk onderzoek op het gebied van doelgerichte therapie bij NSCLC met EGFR-mutaties is volop in beweging. De resultaten van verschillende nieuwe studies geven steeds meer inzicht in hoe specifieke tyrosinekynaseremmers beter kunnen worden ingezet bij de behandeling EGFR-gemuteerd longcarcinoom. Dat geldt zowel voor de palliatieve behandeling van patiënten met stadium IV NSCLC als voor de adjuvante behandeling van patiënten in vroegere stadia van de ziekte. Zo wordt steeds duidelijker wat de plek is van chemotherapie naast doelgerichte therapie, en komen meer en meer behandelopties beschikbaar voor patiënten met zeldzamere mutatietypen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Welke nieuwe inzichten er zijn op het gebied van de (palliatieve) behandeling met EGFR-TKI's bij patiënten met stadium IV NSCLC;
- Welke nieuwe inzichten er zijn op het gebied van adjuvante behandeling met EGFR-TKI's bij patiënten met stadium Ib-IIIa NSCLC;
- Welke (nieuwe) behandelopties geschikt zijn voor patiënten met verschillende typen EGFR-mutaties.
- Wat aanbevelingen zijn voor het inwinnen van behandeladvies bij zeldzame mutatievormen.

Dankzij verschillende grote recent gepubliceerde studies ontstaat er steeds meer inzicht in de optimale inzet van specifieke tyrosinekinaseremmers (TKI's) bij de behandeling van NSCLC met EGFR-mutaties. Dat geldt zowel voor de palliatieve behandeling van patiënten met stadium IV-kanker als voor de adjuvante behandeling van patiënten met vroegere stadia van NSCLC.

Dit artikel beschrijft de resultaten van de belangrijkste studies naar EGFR-TKI's bij NSCLC met EGFR-mutaties die hierover recent verschenen in de internationale literatuur en wat deze resultaten betekenen voor de klinische praktijk. Bovendien gaat het in op verschillende typen EGFR-mutaties en hoe deze het best kunnen worden behandeld.

Bij ongeveer één op de tien patiënten met gemetastaseerd NSCLC komen mutaties van het EGFR-gen voor. Daarmee is het een van de meest voorkomende mutatietypes bij longkanker. Mutaties kunnen ontstaan in verschillende coderende gedeeltes van een gen. Bij NSCLC treden EGFR-mutaties met name op in exon 18 t/m 21, waarbij deleties in exon 19 en een puntmutatie in exon 21 (L858R) het meest voorkomen. Deze beide mutaties responderen goed op behandeling met EGFR-tyrosinekinase-remmers (EGFR-TKI's). Bij ongeveer 12% van de tumoren met EGFR-mutaties is er sprake van een exon 20-insertiemutatie. Bij patiënten met deze mutatie is behandeling met reguliere EGFR-TKI's een stuk minder effectief gebleken.

Verdere verbetering

Eerder was de standaardbehandeling voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een EGFR- mutatie een eerste- of tweedegeneratie-EGFR-TKI zoals gefitinib, erlotinib of afatinib, maar sinds de publicatie van de FLAURA1-studie in 2018 is de derdegeneratie-TKI osimertinib als monotherapie de standaardbehandeling geworden.[1] Hoewel er al veel vooruitgang is geboekt door het gebruik van osimertinib, is het middel niet zaligmakend.[2] Daarom wordt verdere verbetering van de uitkomsten onderzocht. Hier zijn verschillende initiatieven voor geweest, voornamelijk onder patiënten met stadium IV NSCLC.

FLAURA2

Zo verscheen eind 2023 de internationale FLAURA2-studie in *New England Journal of Medicine*.[3] Hierin onderzochten Planchard et al. of sprake is van betere behandelresultaten bij een combinatie van osimertinib met chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerde NSCLC en een EGFR-mutatie (in exon 19 of 21). De auteurs zagen dat het toevoegen van chemotherapie aan osimertinib zorgde voor een toename van de progressie-vrije overleving naar 57% na 24 maanden, ten opzichte van 41% in de controlegroep die alleen osimertinib kreeg. Een aanzienlijke verbetering, maar helaas was er nog geen verschil in de algehele overleving zichtbaar en traden er in de groep met chemotherapie ook veel meer adverse events op.

> Osimertinib gecombineerd met chemotherapie is mooie extra optie, maar niet voor elke patiënt geschikt.

Bijwerkingen

Vergelijkbare resultaten kwamen naar voren uit de Nederlandse NVALT-17-studie, waarin de onderzoekers de combinatie van erlotinib – een voorganger van osimertinib – en chemotherapie bekeken.[4] Ze zagen in de kleine studiepopulatie (n = 22) eveneens dat patiënten met de gecombineerde behandeling langer leefden – al was het verschil niet statistisch significant – maar óók dat de behandeling behoorlijk toxisch was. De toegevoegde toxiciteit bleek een drempel voor patiënten; slechts weinig van hen wilden meedoen aan de studie. Degenen die uiteindelijk wel meededen hadden veel last van bijwerkingen en hielden deelname lang niet altijd vol.

Aangezien uit de FLAURA2- en NVALT-17 trials is gebleken dat er nog geen duidelijk overlevingsvoordeel is, maar wel veel extra bijwerkingen optreden, is de verwachting dat er een flinke patiëntengroep blijft die gewoon met monotherapie behandeld wil worden. De combinatie met chemotherapie is een mooie extra optie naast osimertinib als monotherapie, maar is volgens experts vooral geschikt voor een selecte, fitte groep patiënten die het maximale uit de behandeling wil halen en de extra toxiciteit op de koop toeneemt. Het is dus waarschijnlijk dat monotherapie met osimertinib voorlopig onderdeel blijft van het behandelarsenaal. Bovendien is momenteel nog niet duidelijk of de combinatietherapie ook kan rekenen op vergoeding door zorgverzekeraars.

Amivantamab als alternatief

Een andere belangrijke studie die kortgeleden verscheen is de MARIPOSA-2-studie.[5] Hierin werd bij patiënten met stage IV NSCLC met EGFR-mutatie op basis van een exon 19-deletie of L858R na progressie op osimertinib een andere EGFR-/MET-remmer getest: amivantamab. In deze studie vergeleken Passaro en collega's amivantamab gecombineerd met chemotherapie én amivantamab gecombineerd met lazertinib (derdegeneratie-EGFR-TKI) en chemotherapie. De controlegroep kreeg alleen chemotherapie. Hoewel de behandeling heel toxisch bleek, observeerden de auteurs in beide amivantamab-groepen wel een duidelijk langere progressievrije overleving. Of er ook een voordeel was in algehele overleving is nog niet duidelijk. De onderzoekers geven dan ook aan dat langere follow-up nog nodig is om definitieve conclusies te kunnen trekken.

Op dit moment zijn de behandelopties die in Nederland beschikbaar zijn bij mutaties van exon 19 en 21 osimertinib als monotherapie en – op basis van de RELAY-studie – erlotinib-ramucirumab.[6] Behandelaars kunnen de keuze tussen osimertinib en erlotinib-ramucirumab laten afhangen van patiëntvoorkeuren, en de aan- en afwezigheid van hersenmetastase en co-mutaties. De plaats van de bevindingen uit de nieuwe studies moet nog worden bepaald.

> Juist bij patiënten met vroegere EGFR-gemuteerde NSCLC-stadia is met osimertinib in de adjuvante setting een groot verschil te maken.

Exon 20-inserties

Voor patiënten met inserties in exon 20 – die niet goed reageren op de bestaande EGFR-TKI's – waren lange tijd weinig opties, maar daar lijkt recent verandering in te zijn gekomen. Eind november verschenen de resultaten van de PAPILLON-studie.[7] In deze cross-overstudie randomiseerden Zhou en collega's mensen met exon 20-inserties naar amivantamab met chemotherapie óf naar alleen chemotherapie. Mensen uit de groep met alleen chemotherapie mochten bij progressie alsnog switchen naar amivantamab monotherapie. De auteurs zagen dat mensen die begonnen met amivantamab naast chemotherapie het veel beter deden: de progressievrije overleving van deze groep was 11,4 maanden tegenover 6,7 maanden in de groep die alleen chemotherapie kreeg. Dit zijn minder goede resultaten dan voor patiënten met exon 19 en 21-mutaties, maar het is hoe dan ook een flink verschil. Het is een belangrijke ontwikkeling dat er ook voor deze groep nieuwe behandelopties zijn gekomen.

Niet alle in Nederland gebruikte assays voor predicatieve diagnostiek zijn even geschikt om exon 20-inserties te vinden. Het is daarom belangrijk om hierover afstemming te zoeken met het laboratorium dat de bepaling zal uitvoeren. Daarnaast kan het recent verschenen advies van de Commissie ter BeOordeling Diagnostiek (CieBOD) met betrekking tot diagnostiek voor exon 20-inserties hierbij van nut zijn.[9]

Adjuvante therapie

Dankzij resultaten van recente studies is osimertinib nu ook geregistreerd in de adjuvante setting na complete tumorresectie en chemotherapie bij vroegere EGFR-gemuteerde NSCLC-stadia (Ib-IIIa, volgens de zevende editie van de TNM-classificatie). Dat is belangrijk omdat deze behandeling juist bij deze groep patiënten een groot verschil kan maken. Hierbij speelden de resultaten van de AUDARA-studie een belangrijke rol.[8]

Uit deze internationale studie werd duidelijk dat mensen die na een operatie voor stadium Ib tot IIIa NSCLC gedurende drie jaar osimertinib kregen, langer overleefden dan degenen die een placebo kregen (vijfjaars overleving van 88% ten opzichte van 78%). Bovendien liet een update van de analyses zien dat de ziekte ook minder snel terugkwam met osimertinib dan met een placebo.[10] Het is wel belangrijk om te beseffen dat er sprake was van een suboptimale opzet en uitvoering van de studie met betrekking tot de pre-operatieve ziektestadiering en het verstrekken van osimertinib bij gebleken recidief of metastasen. Bovendien moeten er tien patiënten worden behandeld met osimertinib in deze adjuvante setting om na vijf jaar één overlijden te voorkomen, maar dit is nog steeds een belangrijke winst.

Overleg bij twijfel

Hoewel doelgerichte therapie ondertussen behoorlijk is ingeburgerd binnen de oncologie, zijn er wel uitzonderingen. Vooral bij patiënten die een zeldzamere mutatie hebben, is het niet altijd vanzelfsprekend welke behandeling het best passend is. Het advies is om zeker bij dergelijke 'uncommon' mutaties te overleggen met een van de specialistische centra. Volgens de richtlijn moet elke behandelende longarts in Nederland bovendien toegang hebben tot een (regionaal) moleculaire tumor board (MTB) via een vast aanspreekpunt of algemeen mailadres.[11] Bij twijfel is het altijd raadzaam om behandeladvies te vragen voor mensen met een EGFR-mutatie, vooral als het gaat om een ongewone. Tot slot is het aan te raden om nascholingen en literatuurupdates goed in de gaten te houden om op de hoogte te blijven, omdat er op dit moment zo ontzettend veel ontwikkelingen gaande zijn op dit gebied.

Conclusie

Er zijn enorm veel ontwikkelingen gaande op het gebied van doelgerichte therapie bij EGFR-gemuteerd NSCLC. Dankzij de bevindingen van diverse recente studies komt er steeds meer duidelijkheid over de optimale inzet van EGFR-TKI"s en amivantamab in zowel de palliatieve behandeling van stadium IV NSCLC, als de adjuvante behandeling van vroegere NSCLC-stadia. Voor behandelaars is het van belang om deze ontwikkelingen op de voet te blijven volgen om patiënten een optimale en state-of-the-art-behandeling te kunnen bieden.

Referenties

1. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
2. Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, van der Wekken AJ, et al. Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study. Lancet Reg Health – Eur; 27: 100592. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.
3. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2023; 389:1935-1948 DOI: 10.1056/NEJMoa2306434
4. Gijtenbeek RGP, van der Noort V, Aerts JGJV, et al. Randomised controlled trial of first-line tyrosine-kinase inhibitor (TKI) versus intercalated TKI with chemotherapy for EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer. ERJ Open Res 2022; 8: 00239-2022. DOI: 10.1183/23120541.00239-2022.
5. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol 2023, online ahead of print. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.117.
6. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 1655-1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
7. Zhou C, Tang K, Chul Cho B, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med 2023; 389:2039-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.
8. Wu Y, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383:1711-1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
9. CieBOD advies – EGFR exon-20 insertie detectie bij stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom. https://pathologie.nl/wp-content/uploads/2024/01/CieBOD-advies-exon-20-insertie.pdf
10. Herbst RS, Wu Y, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol 2023; 41: 1830-1840. DOI: 10.1200/JCO.22.02186.
11. 1Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. Federatie Medisch Specialisten. Laatst beoordeeld 24 januari 2020. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html

TRELEGY ELLIPTA

fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol

Effectieve triple-therapie voor COPD[1-2]

3 moleculen met ononderbroken 24-uurs effect in een gebruiksvriendelijke Ellipta droogpoeder-inhalator[1-5]*

Verlaagt exacerbaties en verbetert longfunctie bij uw patiënten vs ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 2dd1[1]**

*Bevat geen milieu-belastend broeikasgas[6]

TRELEGY Ellipta is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet voldoende behandeld kunnen worden met een combinatie van een ICS en een LABA of een combinatie van een LABA en een LAMA.[2]

** • Significante verbetering in longfunctie van 171 ml (na 24 weken) vs. ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 2dd1
• Relatieve reductie van 35% (absolute reductie: 0,12 matige/ ernstige exacerbaties per jaar) in het gemiddeld aantal matige/ ernstige exacerbaties per jaar vs ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 400/12 mcg 2dd1 (na 24 weken)

Acceptabel veiligheidsprofiel[2]
De meest gemelde bijwerkingen met Trelegy Ellipta waren naso-faryngitis (7%), hoofdpijn (5%) en bovenste luchtweginfectie (2%).[2]

Voor verkorte productinformatie en referenties zie elders in deze uitgave.

Prod. Mei 2023 PM-NL-FVU-ADVT-230001

OPEN EEN WERELD
VOORBIJ ASTMA SYMPTOMEN

BESCHIKBAAR VOOR KINDEREN VANAF 6 JAAR OUD MET ERNSTIG ASTMA[1]

LAAT PATIËNTEN DE EFFECTEN VAN DUPIXENT BELEVEN

De enige biological die direct IL-4 en IL-13 signalering blokkeert om type 2 inflammatie in astma te reduceren[1]

AANHOUDENDE EXACERBATIE REDUCTIE BIJ TYPE 2 INFLAMMATIE*

- 53% reductie in exacerbaties na 1 jaar behandeling met Dupixent[2] en 92.7% van de patiënten zijn exacerbatie vrij tijdens het 3e jaar op behandeling met Dupixent[3]
- Bevestiging effectiviteit en veiligheid in Nederlandse real-world populatie[4]

AANHOUDENDE VERBETERING BIJ OCS-AFHANKELIJKE PATIËNTEN

- 53% staakte OCS gebruik volledig op week 24[5] en daarvan bleef 94% 2 jaar volledig OCS-vrij[6]
- 89% reduceerde of staakte OCS gebruik na ~2.5 jaar behandeling met Dupixent[6]

BREDE EFFECTIVITEIT DOOR BLOKKEREN VAN IL-4 EN IL-13 INFLAMMATIE

- Geïndiceerd voor 5 indicaties inclusief veelvoorkomende comorbiditeiten: chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) en atopische dermatitis (AD)[1]

* Type 2 inflammatie gedefinieerd als bloed eosinofielen ≥ 150µL en/of FeNO ≥ 25pbb[1]

De meest voorkomende bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem, oedeem, pruritus, pijn en zwelling), conjunctivitis, allergische conjunctivitis, artralgie, orale herpes en eosinofilie.

Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij **volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder** als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), zie SmPC rubriek 5.1, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling.
Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij **kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud** als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), zie SmPC rubriek 5.1, die onvoldoende kunnen worden behandeld met gemiddeld tot hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling.

Referenties: **1.** DUPIXENT Summary of Product Characteristics, 2023. **2.** Bourdin A, Papi AA, Corren J et al 2021 Jan;76(1):269-2806. **3.** Pavord ID, Bourdin A, Papi A, et al. Allergy. 2023 Jul 11. **4.** Thelen JC, van Zelst CM, van Brummelen SE, et al Respir Med. 2023 Jan;206:107058. **5.** Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. **6.** Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Chest. 2022 Jul;162(1):46-55. **Verkorte productinformatie elders in dit tijdschrift.**

sanofi | REGENERON®

© 2023 Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All Rights Reserved. MAT-NL-2300804 v1.0 – 08/2023

DUPIXENT® (dupilumab)