

Annexe 2: Indications ComPerMed pour NGS chez des tumeurs solides

Test NGS « standard of care » sur ADN ou ARN pour l'analyse de tumeurs malignes

Ce test NGS doit permettre:

- l'indication ou la contre-indication d'une thérapie ciblée remboursée en Belgique
- et/ou de poser un diagnostic lié à l'application de guidelines
- et/ou de déterminer un pronostic pour autant que celui-ci interfère avec la prise en charge du patient

Le test NGS doit être réalisé sur du tissu tumoral (sauf indication contraire dans l'indication)

Une «mutation pilote» est considérée comme tout variant pathogène ou suspecté de pathogène dans l'un des gènes du panel de gènes DNA-NGS minimal décrit dans cette annexe, pour cette indication.

Le test NGS doit inclure, pour chaque indication, au minimum, les gènes et les régions suivantes:

- Carcinome colorectal métastatique

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<i>pronostic</i>
<i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>thérapie</i>
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>thérapie</i>

- Carcinome du poumon remplissant un des critères suivants:

- Carcinome non squameux (présence d'un composant ADC ou carcinome peu différencié pour lequel un ADC ne peut être exclu)
- Carcinome squameux chez un patient n'ayant jamais/peu fumé
- Progression sous thérapie ciblée*

* En cas de progression avant 1 an, un test NGS est permis après un avis favorable d'une COM (consultation oncologique multidisciplinaire). Une vérification à postériori du dossier est possible.

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<i>thérapie</i>
<i>EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21),</i>	<i>thérapie</i>
<i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>pronostic</i>
<i>MET exon 14 skipping</i>	<i>thérapie</i>
<i>HER2 (exon 20)</i>	<i>thérapie</i>

- **Carcinome du poumon pour lequel aucune mutation driver n'est trouvée (avec NGS ou autre technique moléculaire)**

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

<i>ALK</i>	thérapie
<i>MET exon 14 skipping.</i>	thérapie
<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>	thérapie
<i>RET</i>	thérapie
<i>ROS1</i>	thérapie

Si un panel RNA-seq est réalisé, contrairement à ce qui est indiqué au point c du chapitre VIII des médicaments à propos du cancer du poumon - ALK et ROS1, aucune IHC ne peut être facturée pour les gènes répertoriés, à l'exception de ALK.

Dans le cas où un panel RNA-seq est réalisé, ROS1 et ALK sont facturés sous le code 594090-594101 de l'article 33ter selon le tableau de financement de l'annexe 4. Les marqueurs(NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET) ne peuvent pas être facturés avec d'autres codes de l'article 33bis ou 33ter.

- **Carcinome des tissus mous, suspecté GIST**

<i>c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, exon 18, intron10/exon11 boundary)</i>	diagnostic
<i>PDGFRA (exon 12, exon 14, exon 18)</i>	diagnostic /thérapie

- **Mélanome métastatique ou métastaté aux nodules lymphoïdes stade III**

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	thérapie
<i>c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)</i>	diagnostic
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	diagnostic
<i>TERT promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))</i>	
diagnostic/prognostic	

- **Carcinome ovarien épithélial de haut grade non mucineux, carcinome des trompes de fallope ou carcinome péritonéal primaire**

<i>BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	thérapie
<i>BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	
thérapie	

- Médulloblastome

Liste de gènes du WHO

diagnostic

Test centralisé (éventuellement hors Belgique)

- Gliome

IDH1 (exon 4)

diagnostic

IDH2 (exon 4)

diagnostic

H3F3A (exon 2)

diagnostic

BRAF (exon 15 (codon 600))

diagnostic

TERT promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))

diagnostic/prognostic

FGFR1 (exon 13 (codon 577), exon 15 (codon 687)) (tumeurs pédiatriques)

diagnostic

- Sous-types spécifiques de gliomes (RNA-seq)

Au cas où la coloration HE et l'IHC suggèrent un diagnostic de tumeur astrocytaire pilocytaire ou une tumeur pédiatrique:

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

BRAF (tumeurs astrocytiques pilocytiques)

diagnostic

MYB, MYBL1 (tumeurs pédiatriques)

diagnostic

- Carcinome du sein métastatique, ER positif et HER2 négatif

*ESR1** (exon 4, exon 5, exon 8)

thérapie

*PIK3CA** (exon 2, exon 5, exon 8, exon 10, exon 14, exon 21)

thérapie

*Sur tissu tumoral ou sur biopsie liquide (si le tissu tumoral n'est pas disponible).

- Carcinome de la thyroïde :

- Sur FNA ou biopsie, si cytologie indique une néoplasie folliculaire (Bethesda classe 3 ou 4).

- Sur échantillon histologique: NIFTP et autres patients sélectionnés pour lesquels un test NGS permet un diagnostic définitif (histologie agressive; patients à haut risque au moment du diagnostic initial définis comme T> 2, ou N1b ou M1; réintervention dans une maladie persistante/ récurrente locale; maladie métastatique réfractaire à l'iode radioactif).

BRAF (exon 15 (codon 600))

diagnostic

KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146)) **diagnostic**
HRAS (exon 2, exon 3) **diagnostic**
NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61)) **diagnostic**
TERT promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))
diagnostic
TP53 (tous les exons codants) **diagnostic**

- **Carcinome de la thyroïde sans mutation driver (RNA-seq)**

- Sur FNA ou biopsie, si cytologie indique une néoplasie folliculaire (Bethesda classe 3 ou 4.

- Sur échantillon histologique, pour les NIFTP et autre groupe de patients sélectionnée.

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

RET **diagnostic**
NTRK1, NTRK2, NTRK3 **diagnostic**
PAX8/PPAR γ **diagnostic**

- **Carcinome du pancréas:**

sur FNA, dans le cas d'une présence d'un kyste

GNAS (exon 8, exon 9) **diagnostic**

- **Adénocarcinome du pancréas avancé* :**

BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing) **thérapie**
BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing) **thérapie**
 *Sous réserve que la thérapie associée soit approuvée par l'EMA

- **Carcinome de la prostate, résistant à la castration***

BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)
thérapie
BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)
thérapie

- **Sarcome**

- Pour la confirmation d'un diagnostic en cas de suspicion de sarcomes spécifiques (myxome intramusculaire¹, rhabdomyosarcome sclérosant / à cellules fusiformes², chondrosarcome³, tumeur desmoïde⁴, myopéricytome⁵, myofibrome⁵)

¹ *GNAS (exon 8, exon 9)*

² *MYOD1 (exon 1 (codon 122))*

diagnostic
diagnostic

³IDH1 (exon 4), ³IDH2 (exon 4)
⁴CTNNB1 (exon 3), APC (tous les exons codants)
⁵PDGFRB (exon 11, exon 12, exon 14, exon 18)

diagnostic
diagnostic
diagnostic

- **Sarcome pour lesquels les tests ISH sont non conclusifs pour poser un diagnostic définitif ou négatifs (RNA-seq)**

Recherche des fusions : *WHO guidelines*

diagnostic

- **Carcinome de l'endomètre**

POLE (exon 9 (codons 286, 297), exon 13 (codons 411, 424) et exon 14 (codons 456, 459, 465))

pronostic/thérapie

TP53 (tous les exons codants)

pronostic/thérapie

gene	Transcript ID (NM)
ALK	NM_004304.4
APC	NM_000038.4
BRAF	NM_004333.5
BRCA1	NM_007294.3
BRCA2	NM_000059.3
CTNNB1	NM_001904.4
c-KIT	NM_000222.2
EGFR	NM_005228.4
ESR1	NM_000125.4
FGFR1	NM_001174067.1
GNAS	NM080425.4
H3F3A	NM_002107.4
HER2	NM_004448.3
HRAS	NM_005343.3
IDH1	NM_005896.3
IDH2	NM_002168.2
KRAS	NM_004985.4
MET	NM_001127500.3
MYB	NM_001130173.2
MYBL1	NM_001080416.4
MYOD1	NM_002478.5
NRAS	NM_002524.4
NTRK1	NM_001007792.1
NTRK2	NM_006180.6
NTRK3	NM_001012338.3
PAX8	NM_003466.4
PDGFRA	NM_006206.5
PDGFRB	NM_002609.4
PIK3CA	NM_006218.3

POLE	NM_006231.4
PPAR γ	NM_138711.6
RET	NM_020975.6
ROS1	NM_002944.3
TERT	NM_198253.2
TP53	NM_000546.5