

Bijlage 3 ‘COMPERMED indicaties voor NGS bij hematologische tumoren’

« Standard of care » DNA of RNA testing met NGS voor de analyse van kwaadaardige hematologische tumoren

De genen geanalyseerd met “standard of care” DNA of RNA testing met NGS bij maligne hematologische aandoeningen is bepaald op grond van volgende criteria en zijn:

- genetische biomerkers voor doelgerichte therapie terugbetaald in België
- en/of genetische biomerkers voor een diagnosestelling volgens internationale guidelines (WHO¹, ELN²,...)
- en/of genetische biomerkers voor de bepaling van prognose indien relevant voor keuze van therapeutische opties bij de betrokken patiënt.

¹ WHO: Arber et al. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.

² ELN: Döhner et al. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

Hieronder volgen, voor diverse aandoeningen, de minimaal te testen genen (exonen) en de testindicaties. Een NGS test met een combinatie van genen (exonen) van verschillende aandoeningen is toegelaten maar mag slechts éénmaal aangerekend worden per diagnostische investigatiefase.

- Acute myeloïde leukemie (AML)*:

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria/ELN criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek en moleculair onderzoek naar fusietranscripten op beenmerg.
- NGS test uitvoeren op beenmerg of op bloed aangetast door leukemische invasie.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

* In geval van herval binnen 1 jaar is het uitvoeren van een NGS test toegestaan na positief advies door het MOC-(multidisciplinair oncologisch consult) team. A posteriori controle op dossier is mogelijk.

Genen :

| | |
|---|--------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>prognose</i> |
| <i>CEBPA (exon 1 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>DNMT3A (exon 8-23)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>prognose/therapie</i> |

| | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| <i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>KIT (exon 8, exon 10, exon 17)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>NPM1 (exon 11-codon 288)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>RUNX1 (exon 2-9 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TP53 (exon 3-9 2-11)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>WT1 (exon 7, exon 9)</i> | <i>prognose</i> |

- Myelodysplastisch syndroom (MDS), exclusief MDS-EB-2:

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria of een aanhoudende onverklaarde cytopenie (> 6 maanden) zonder secundaire oorzaken met een sterk vermoeden van MDS

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

| | |
|--|--------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>prognose</i> |
| <i>DNMT3A (exon 8-23)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>EZH2 (exon 2-20 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>RUNX1 (exon 2-9 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TP53 (exon 3-9 2-11)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |

- Myelodysplastisch syndroom met excès aan blasten-2 (MDS-EB-2):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek en moleculair onderzoek naar fusietranscripten op beenmerg.
- NGS test uitvoeren op beenmerg of op bloed aangetast door leukemische invasie.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen :

| | |
|---|--------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>prognose</i> |
| <i>CEBPA (exon 1 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>DNMT3A (exon 8-23)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>EZH2 (exon 2-20 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>KIT (exon 8, exon 10, exon 17)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>NPM1 (exon 11-codon 288)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>RUNX1 (exon 2-9 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TP53 (exon 2-11)</i> | <i>prognose/therapie</i> |
| <i>U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>WT1 (exon 7, exon 9)</i> | <i>prognose</i> |

- Myeloproliferatief neoplasm – (prefibrotische) primaire myelofibroze (PMF):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg (indien dry tap: op bloed).
- NGS test uitvoeren op beenmerg (indien dry tap: op bloed).
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

| | |
|--|-----------------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CALR (exon 9)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>EZH2 (exon 2-20 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose/therapie</i> |
| <i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose/therapie</i> |
| <i>JAK2 (exon 12-F537_I546, exon 14-codon 617)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>MPL (exon 10)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TP53 (exon 2-11)</i> | <i>prognose</i> |

U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)

prognose

- Myelodysplastisch/myeloproliferatief neoplasm, exclusief CMML, aCML en JMML:

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg; negatieve status moet zijn aangetoond voor:
 - o *BCR-ABL1-fusiegen* (Philadelphia chromosoom);
 - o bij eosinofilie voor *PDGFRA*-, *PDGFRB*- en *FGFR1-fusiegenen* en *PCM1-JAK2*.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

ASXL1 (exon 13 = laatste exon)

diagnose/prognose

CALR (exon 9)

diagnose/prognose

CSF3R

diagnose/therapie

(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)

JAK2 (exon 14-codon 617)

diagnose/prognose

MPL (exon 10)

diagnose/prognose

SETBP1 (exon 4-hotspot)

diagnose/prognose

SF3B1 (exon 14, exon 15)

diagnose/prognose

SRSF2 (exon 1-codon 95)

diagnose/prognose

TET2 (exon 3, exon 9-11)

diagnose/prognose

- Chronisch myelomonocytaire leukemie (CMML):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg; negatieve status moet zijn aangetoond voor: *BCR-ABL1-fusiegen* (Philadelphia chromosoom); bij eosinofilie voor: *PDGFRA*-, *PDGFRB*- en *FGFR1-fusiegenen* en *PCM1-JAK2*, ~~*FIP1L1-PDGFR*~~.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

| | |
|---|--------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CALR (exon 9)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CSF3R</i> <i>(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)</i> | <i>diagnose/therapie</i> |
| <i>JAK2 (exon 14-codon 617)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>MPL (exon 10)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SETBP1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |

- Atypische chronische myeloïde leukemie (aCML):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg; negatieve status moet zijn aangetoond voor:
 - o *BCR-ABL1-fusiegen* (Philadelphia chromosoom);
 - o bij eosinofilie voor *PDGFRA-*, *PDGFRB-* en *FGFR1-fusiegenen* en *PCM1-JAK2*.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

| | |
|---|--------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CALR (exon 9)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CSF3R</i> <i>(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)</i> | <i>diagnose/therapie</i> |
| <i>JAK2 (exon 14-codon 617)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>MPL (exon 10)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SETBP1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |

- Myeloproliferatief neoplasm (MPN) - Chronische neutrofiele leukemie (CNL):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg; negatieve status moet zijn aangetoond voor:
 - o *BCR-ABL1-fusiegen* (Philadelphia chromosoom);
 - o bij eosinofilie voor *PDGFRA-*, *PDGFRB-* en *FGFR1-fusiegenen* en *PCM1-JAK2*.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

CSF3R *diagnose/therapie*
(*exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791*)
+ *genen MDS/MPN*

- Myeloproliferatief neoplasm – essentiële thrombocytose (ET):

Indicatie: hematologische diagnose volgens WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies is vereist.

Genen:

| | |
|--|-----------------------------------|
| <i>ASXL1 (exon 13 = laatste exon)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>CALR (exon 9)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>EZH2 (exon 2-20 = volledig)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose/therapie</i> |
| <i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i> | <i>diagnose/prognose/therapie</i> |
| <i>JAK2 (exon 12-F537_I546, exon 14-codon 617)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>MPL (exon 10)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i> | <i>diagnose</i> |
| <i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i> | <i>diagnose/prognose</i> |
| <i>TP53 (exon 2-11)</i> | <i>prognose</i> |
| <i>U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)</i> | <i>prognose</i> |

- Systemische mastocytose (SM):

Indicatie: geavanceerde SM (*KIT* D816V positief) of sterk vermoeden SM (*KIT* D816V negatief) gebaseerd op WHO criteria.

Randvoorwaarden:

- Bij eosinofilie, NGS test uitvoeren in combinatie met cytogenetisch onderzoek op beenmerg; negatieve status moet zijn aangetoond voor: *PDGFRA*, *PDGFRB*- en *FGFR1*-fusiegenen en *PCM1-JAK2*.
- NGS test uitvoeren op beenmerg.
- Een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies is vereist.

Genen:

| | |
|---|----------|
| <i>ASXL1</i> (exon 13 = laatste exon) | prognose |
| <i>CBL</i> (exon 8, exon 9) | prognose |
| <i>KIT</i> (exon 2, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17) | diagnose |
| <i>KRAS</i> (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) | prognose |
| <i>NRAS</i> (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) | prognose |
| <i>RUNX1</i> (exon 2-9 = volledig) | prognose |
| <i>SRSF2</i> (exon 1-codon 95) | prognose |
| <i>TET2</i> (exon 3, exon 9-11) | prognose |

+ genen die beschreven zijn in de geassocieerde neoplasie in geval van SM geassocieerd met een hematologische neoplasie.

- Chronische lymfatische leukemie (CLL)

Indicatie: diagnose volgens iwCLL guidelines.

Randvoorwaarden:

- NGS test uitvoeren bij therapienoodzaak in combinatie met (moleculair) cytogenetisch onderzoek.
- NGS test uitvoeren op bloed, lymfeklier of beenmerg aangetast door leukemische invasie.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar is een multidisciplinair oncologisch consult met een positief advies vereist.

Genen:

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| <i>BTK</i> (exon 15)* | therapie |
| <i>PLCG2</i> (exon 19, 20, 24)* | therapie |
| <i>TP53</i> (exon 2-11) | prognose/therapie |

* in geval van progressie na behandeling met een BTK inhibitor

| Genes | Transcript ID (NM) |
|-------|--------------------|
|-------|--------------------|

| | |
|--------|----------------|
| ASXL1 | NM_015338.5 |
| BTK | NM_000061.2 |
| CALR | NM_004343.3 |
| CBL | NM_005188.3 |
| CEBPA | NM_004364.3 |
| CSF3R | NM_156039.3 |
| DNMT3A | NM_175629.2 |
| EZH2 | NM_004456.4 |
| FLT3 | NM_004119.2 |
| IDH1 | NM_005896.3 |
| IDH2 | NM_002168.2 |
| JAK2 | NM_004972.3 |
| KIT | NM_000222.2 |
| KRAS | NM_004985.4 |
| MPL | NM_005373.2 |
| NPM1 | NM_002520.6 |
| NRAS | NM_002524.4 |
| PLCG2 | NM_002661.5 |
| RUNX1 | NM_001754.4 |
| SETBP1 | NM_015559.3 |
| SF3B1 | NM_012433.3 |
| SRSF2 | NM_003016.4 |
| TET2 | NM_001127208.2 |
| TP53 | NM_000546.5 |
| U2AF1 | NM_006758.2 |
| WT1 | NM_024426.5 |