

## ANNEXE 2: INDICATIONS COMPERMED POUR NGS CHEZ DES DANS LES 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 driver » 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>	<b>pronostic/thérapie</b>
<i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>thérapie</b>
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>thérapie</b>

### - 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) <sup>1</sup>
- Carcinome squameux chez un patient n'ayant jamais/peu fumé <sup>1</sup>
- Progression **avant 1 an** sous thérapie ciblée\*<sup>2</sup>

\* **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.

<sup>1</sup> <i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<b>thérapie</b>
<sup>1,2</sup> <i>EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21)</i>	<b>thérapie</b>
<sup>1</sup> <i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>pronostic</b>
<sup>1,2</sup> <i>MET exon 14 skipping</i>	<b>thérapie</b>
<sup>1,2</sup> <i>HER2 (exon 20)</i>	<b>thérapie</b>
<sup>2</sup> <i>ALK (exon 20, exon 21, exon 22, exon 23, exon 24, exon 25)</i>	<b>thérapie</b>

### - Carcinome du poumon (RNA-seq) pour lequel aucune mutation driver n'est trouvée (avec NGS ou autre technique moléculaire) ou d'un patient n'ayant jamais/peu fumé

Recherche des fusions **pour lesquelles impliquant** les gènes suivants **sont impliqués**:

*ALK* **thérapie**

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

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

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

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

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

- **Médulloblastome**

<i>Liste de gènes du WHO</i>	<b>diagnostic</b>
<i>Test centralisé (éventuellement hors Belgique)</i>	

- **Gliome**

<i>IDH1 (exon 4 (codon 132))</i>	<b>diagnostic</b>
<i>IDH2 (exon 4 (codons 140, 172))</i>	<b>diagnostic</b>
<i>H3F-3A (exon 2 (codon 28))</i>	<b>diagnostic</b>
<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<b>diagnostic</b>

*TERT* promoteur (c.-124C>A (C228A), 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).

- **Cancer médullaire de la thyroïde avancé\***

*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 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))

**diagnostic**

*NRAS* (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon4 (codons 117, 146))

**diagnostic**

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

**diagnostic**

*TP53* (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)

**diagnostic**

*RET* (exon 10, exon 11, exon 13, exon 14, exon 15, exon 16)\*

**thérapie**

- **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 impliquant les gènes suivants sont impliqués

*RET*

**diagnostic**

*NTRK1, NTRK2, NTRK3*  
*PAX8/PPARG*

*diagnostic*  
*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 métastatique 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 intramusculaire<sup>1</sup>, rhabdomyosarcome sclérosant / à cellules fusiformes<sup>2</sup>, chondrosarcome<sup>3</sup>, tumeur desmoïde<sup>4</sup>, myopéricytome<sup>5</sup>, myofibrome<sup>5</sup>)

<sup>1</sup> *GNAS (exon 8, exon 9)*

*diagnostic*

<sup>2</sup> *MYOD1 (exon 1 (codon 122))*

*diagnostic*

<sup>3</sup> *IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4)*

*diagnostic*

<sup>4</sup> *CTNNB1 (exon 3), APC (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)*

*diagnostic*

<sup>5</sup> *PDGFRB (exon 11, exon 12, exon 14, exon 18)*

*diagnostic*

**- Sarcome pour lesquels les tests ISH ou IHC 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 et les régions de sites de splicing)

*pronostic/thérapie*

**- Prolifération mélanocytaire atypique (MELTUMP, IAMPUS, STUMP, ....)**

*BRAF (exon 15 (codon 600))*

*thérapie/diagnostic*

*NRAS ((exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))*

*thér./diagn.*

*KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)*

*thérapie/diagnostic*

<i>TERT promoteur (c.-124C&gt;T (C228T), c.-146C&gt;T (C250T))</i>	<i>thérapie/diagnostic</i>
<i>HRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>diagnostic</i>
<i>GNA11(exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))</i>	<i>diagnostic</i>
<i>GNAQ (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))</i>	<i>diagnostic</i>
<i>NF1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>
<i>PTEN (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>
<i>TP53 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>

- **Prolifération mélanocytaire atypique (MELTUMP, IAMPUS, STUMP, ....) (RNA-seq)**

<i>ALK</i>	<i>diagnostic</i>
<i>RET</i>	<i>diagnostic</i>
<i>ROS1</i>	<i>diagnostic</i>
<i>NTRK1</i>	<i>diagnostic</i>
<i>NTRK3</i>	<i>diagnostic</i>

- **Melanome uvéal**

<i>GNAQ (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))</i>	<i>diagnostic</i>
<i>GNA11 (exon 4 (codon 183), exon 5 codon 209)</i>	<i>diagnostic</i>
<i>BAP1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>prognostic</i>
<i>EIF1AX (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>prognostic</i>
<i>SF3B1 (exon 14, exon 15, exon 16, exon 18)</i>	<i>prognostic</i>

- **Tumeur de la glande salivaire**

Pour la confirmation d'un diagnostic en cas de suspicion de tumeurs de la glande salivaire spécifiques (Cystadénome de la glande salivaire (RNAseq), carcinome adénoïde kystique (RNAseq), carcinome ex-adénome pléomorphe (RNAseq), carcinome intraductal (RNAseq), adénocarcinome polymorphe (DNAseq + RNAseq), carcinome du canal salivaire (DNA seq), carcinome salivaire sécrétoire (RNAseq)

*Liste de gènes du WHO* *diagnostic*

- **Carcinome rénal défini moléculairement**

<i>ELOC (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>
<i>VHL (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>
<i>SMARCB1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)</i>	<i>diagnostic</i>

- **Carcinome rénal défini moléculairement (RNAseq)**

Recherche des fusions ou réarrangements impliquant les gènes suivants:

<i>TFE3</i>	<i>diagnostic</i>
<i>TFEB</i>	<i>diagnostic</i>
<i>ALK</i>	<i>diagnostic</i>

gene	Transcript ID (NM)
ALK	NM_004304.4
APC	NM_000038.4
<b>BAP1</b>	<b>NM_004656</b>
BRAF	NM_004333.5
BRCA1	NM_007294.3
BRCA2	NM_000059.3
CTNNB1	NM_001904.4
EGFR	NM_005228.4
<b>EIF1AX</b>	<b>NM_001412</b>
<b>ELOC</b>	<b>NM_005648</b>
ESR1	NM_000125.4
FGFR1	NM_001174067.1
<b>FGFR2</b>	<b>NM_000141</b>
<b>GNA11</b>	<b>NM_002067</b>
<b>GNAQ</b>	<b>NM_002072</b>
GNAS	NM080425.4
<i>H3F-3A</i>	NM_002107.4
HER2	NM_004448.3
HRAS	NM_005343.3
IDH1	NM_005896.3
IDH2	NM_002168.2
<i>ε-KIT</i>	NM_000222.2
KRAS	NM_004985.4
MET	<del>NM_001127500.3</del> <b>NM_000245.4</b>
MYB	NM_001130173.2
MYBL1	NM_001080416.4
MYOD1	NM_002478.5
<b>NF1</b>	<b>NM_000267</b>
NRAS	NM_002524.4
<b>NRG1</b>	<b>NM_004495</b>
NTRK1	NM_001007792.1
NTRK2	NM_006180.6
NTRK3	NM_001012338.3
PAX8	NM_003466.4
<b>PALB2</b>	<b>NM_024675</b>
PDGFRA	NM_006206.5
PDGFRB	NM_002609.4
PIK3CA	NM_006218.3
POLE	NM_006231.4
PPAR $\gamma$	NM_138711.6
<b>PTEN</b>	<b>NM_000314</b>
RET	NM_020975.6
ROS1	NM_002944.3
<b>SMARCB1</b>	<b>NM_003073</b>
<b>SF3B1</b>	<b>NM_012433</b>
TERT	NM_198253.2
<b>TFE3</b>	<b>NM_006521</b>

TFEB	NM_007162
TP53	NM_000546-5
VHL	NM_000551