TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN
FÜR

FOUNDATIONONE HEME

(SPEC-0003, VER. 01)

FOUNDATION MEDICINE, INC.

150 SECOND STREET

CAMBRIDGE, MA 02141

USA

1. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG

1.1. Verwendungszweck

FoundationOne Heme ist ein auf dem Next Generation Sequencing basierendes *In-vitro*-Diagnostikum für hämatologische Krebserkrankungen und Sarkome. Der Test dient zum Nachweis von Substitutionen, Insertionen und Deletionen (Indels), Kopienzahlvariationen (CNA) sowie ausgewählten Genrekombinationen in den vollständigen kodierenden DNA-Sequenzen von 406 Genen und ausgewählten Introns von 31 Genen in DNA aus peripherem Blut, Knochenmarkaspiraten und in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten (FFPE) Tumorgewebeproben. Beim FoundationOne Heme erfolgt neben der DNA-Sequenzierung auch eine RNA-Sequenzierung von 265 Genen, um eine grosse Palette an Genfusionen zu erfassen, die häufig für hämatologische Krebserkrankungen und Sarkome verantwortlich sind. FoundationOne Heme liefert ein Tumorprofiling, das von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal gemäss den onkologischen Leitlinien bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen und Sarkomen verwendet wird.

1.2. Testbeschreibung

Der F1Heme-Test ist für den hochsensitiven und -spezifischen Nachweis mehrerer Arten von Genveränderungen (z. B. Basensubstitutionen, kurze Indels, Kopienzahlvariationen und Rekombinationen) in Knochenmarkaspiraten, peripherem Blut oder FFPE-Gewebeproben bestimmt.

Der bei der Next-Generation-Sequencing(NGS)-Testplattform eingesetzte Laborprozess beruht auf einem robusten, mehrschrittigen Verfahren, mit dem zielgerichtete Tiefensequenzierungsdaten erzeugt werden. Ausgangsmaterial hierfür sind mittels Adapter-ligierter Sequenzierung erstellte Bibliotheken von DNA/RNA-Sequenzen, die aus Knochenmarkaspiraten, peripherem Blut oder FFPE-Proben extrahiert wurden. Der Arbeitsablauf beginnt mit dem Empfang der Probe und deren Aufnahme in ein Laborinformationssystem, umfasst die Erzeugung von zielgerichteten Sequenzdaten mit dem Illumina® HiSeq™ 4000 und mündet in eine spezifisch angepasste Analysepipeline, mit der genomische Veränderungen mit hoher Genauigkeit erfasst werden können. Mehrere Verfahrensschritte werden mit Liquid-Handler-Automaten durchgeführt, um Konstanz und Effizienz zu sichern. In jedem Testdurchlauf sind prozessspezifische Kontrollen eingeschlossen, und über den gesamten Prozessverlauf hinweg werden definierte Parameter für die Qualitätskontrolle verwendet, um die Proben- und Testleistung zu überwachen.

Die vollständige Liste der mit dem F1Heme untersuchten Gene ist in den Tabellen 1-3 aufgeführt.

Tabelle 1. Übersicht über die 406 Gene mit Coverage der vollständigen kodierenden Sequenz im F1Heme (Basensubstitutionen, Indels und Kopienzahlvariationen)

ABL1	*BCL6*	*CD79A*	*DDR2*	*FANCD2*	*GADD45B*	*HRAS*	*KEAP1*	*MITF*	*NUP93*	*PTCH1*	*SMAD4*	*TMEM30A*
ACTB	*BCL7A*	*CD79B*	*DDX3X*	*FANCE*	*GATA1*	*HSP90AA1*	*KIT*	*MKI67*	*NUP98*	*PTEN*	*SMARCA1*	*TMSB4XP8*
AKT1	*BCOR*	*CDC73*	*DNM2*	*FANCF*	*GATA2*	*ICK*	*KLHL6*	*MLH1*	*P2RY8*	*PTPN11*	*SMARCA4*	*TNFAIP3*
AKT2	*BCORL1*	*CDH1*	*DNMT3A*	*FANCG*	*GATA3*	*ID3*	*KMT2A*	*MPL*	*PAG1*	*PTPN2*	*SMARCB1*	*TNFRSF11A*
AKT3	*BIRC3*	*CDK12*	*DOT1L*	*FANCL*	*GID4*	*IDH1*	*KMT2B*	*MRE11A*	*PAK3*	*PTPN6*	*SMC1A*	*TNFRSF14*
ALK	*BLM*	*CDK4*	*DTX1*	*FAS*	*GNA11*	*IDH2*	*KMT2C*	*MSH2*	*PALB2*	*PTPRO*	*SMC3*	*TNFRSF17*
AMER1	*BRAF*	*CDK6*	*DUSP2*	*FBXO11*	*GNA12*	*IGF1R*	*KRAS*	*MSH3*	*PASK*	*RAD21*	*SMO*	*TOP1*
APC	*BRCA1*	*CDK8*	*DUSP9*	*FBXO31*	*GNA13*	*IKBKE*	*LEF1*	*MSH6*	*PAX5*	*RAD50*	*SOCS1*	*TP53*
APH1A	*BRCA2*	*CDKN1B*	*EBF1*	*FBXW7*	*GNAQ*	*IKZF1*	*LRP1B*	*MTOR*	*PBRM1*	*RAD51*	*SOCS2*	*TP63*
AR	*BRD4*	*CDKN2A*	*ECT2L*	*FGF10*	*GNAS*	*IKZF2*	*LRRK2*	*MUTYH*	*PC*	*RAF1*	*SOCS3*	*TRAF2*
ARAF	*BRIP1*	*CDKN2B*	*EED*	*FGF14*	*GPR124*	*IKZF3*	*MAF*	*MYC*	*PCBP1*	*RARA*	*SOX10*	*TRAF3*
APFRP1	*BRSK1*	*CDKN2C*	*EGFR*	*FGF19*	*GRIN2A*	*IL7R*	*MAFB*	*MYCL*	*PCLO*	*RASGEF1A*	*SOX2*	*TRAF5*
ARHGAP26	*BTG2*	*CEBPA*	*ELP2*	*FGF23*	*GSK3B*	*INHBA*	*MAGED1*	*MYCN*	*PDCD1*	*RB1*	*SPEN*	*TSC1*
ARID1A	*BTK*	*CHD2*	*EP300*	*FGF3*	*GTSE1*	*INPP4B*	*MALT1*	*MYD88*	*PDCD11*	*RELN*	*SPOP*	*TSC2*
ARID2	*BTLA*	*CHEK1*	*EPHA3*	*FGF4*	*HDAC1*	*INPP5D*	*MAP2K1*	*MYO18A*	*PDCD1LG2*	*RET*	*SRC*	*TSHR*
ASMTL	*C11orf30*	*CHEK2*	*EPHA5*	*FGF6*	*HDAC4*	*IRF1*	*MAP2K2*	*NCOR2*	*PDGFRA*	*RHOA*	*SRSF2*	*TUSC3*
ASXL1	*CAD*	*CIC*	*EPHA7*	*FGFR1*	*HDAC7*	*IRF4*	*MAP2K4*	*NCSTN*	*PDGFRB*	*RICTOR*	*STAG2*	*TYK2*
ATM	*CALR*	*CIITA*	*EPHB1*	*FGFR2*	*HGF*	*IRF8*	*MAP3K1*	*NF1*	*PDK1*	*RNF43*	*STAT3*	*U2AF1*
ATR	*CARD11*	*CKS1B*	*ERBB2*	*FGFR3*	*HIST1H1C*	*IRS2*	*MAP3K14*	*NF2*	*PHF6*	*ROS1*	*STAT4*	*U2AF2*
ATRX	*CBFB*	*CPS1*	*ERBB3*	*FGFR4*	*HIST1H1D*	*JAK1*	*MAP3K6*	*NFE2L2*	*PIK3CA*	*RPTOR*	*STAT5A*	*VHL*
AURKA	*CBL*	*CREBBP*	*ERBB4*	*FHIT*	*HIST1H1E*	*JAK2*	*MAP3K7*	*NFKBIA*	*PIK3CG*	*RUNX1*	*STAT5B*	*WDR90*
AURKB	*CCND1*	*CRKL*	*ERG*	*FLCN*	*HIST1H2AC*	*JAK3*	*MAPK1*	*NKX2-1*	*PIK3R1*	*S1PR2*	*STAT6*	*WHSC1*
AXIN1	*CCND2*	*CRLF2*	*ESR1*	*FLT1*	*HIST1H2AG*	*JARID2*	*MCL1*	*NOD1*	*PIK3R2*	*SDHA*	*STK11*	*WISP3*
AXL	*CCND3*	*CSF1R*	*ETS1*	*FLT3*	*HIST1H2AL*	*JUN*	*MDM2*	*NOTCH1*	*PIM1*	*SDHB*	*SUFU*	*WT1*
B2M	*CCNE1*	*CSF3R*	*ETV6*	*FLT4*	*HIST1H2AM*	*KAT6A*	*MDM4*	*NOTCH2*	*PLCG2*	*SDHC*	*SUZ12*	*XBP1*
BAP1	*CCT6B*	*CTCF*	*EXOSC6*	*FLYWCH1*	*HIST1H2BC*	*KDM2B*	*MED12*	*NPM1*	*POT1*	*SDHD*	*TAF1*	*XPO1*
BARD1	*CD22*	*CTNNA1*	*EZH2*	*FOXL2*	*HIST1H2BJ*	*KDM4C*	*MEF2B*	*NRAS*	*PPP2R1A*	*SERP2*	*TBL1XR1*	*YY1AP1*
BCL10	*CD274*	*CTNNB1*	*FAF1*	*FOXO1*	*HIST1H2BK*	*KDM5A*	*MEF2C*	*NT5C2*	*PRDM1*	*SETBP1*	*TCF3*	*ZMYM3*
BCL11B	*CD36*	*CUX1*	*FAM46C*	*FOXO3*	*HIST1H2BO*	*KDM5C*	*MEN1*	*NTRK1*	*PRKAR1A*	*SETD2*	*TCL1A*	*ZNF217*
BCL2	*CD58*	*CXCR4*	*FANCA*	*FOXP1*	*HIST1H3B*	*KDM6A*	*MET*	*NTRK2*	*PRKDC*	*SF3B1*	*TET2*	*ZNF24*
BCL2L2	*CD70*	*DAXX*	*FANCC*	*FRS2*	*HNF1A*	*KDR*	*MIB1*	*NTRK3*	*PRSS8*	*SGK1*	*TGFBR2*	*ZNF703*
										SMAD2	*TLL2*	*ZRSR2*

Tabelle 2. Übersicht über die 31 Gene mit ausgewählten DNA-Rekombinationen im F1Heme

ALK	*BCR*	*CRLF2*	*ETV1*	*ETV6*	*IGH*	*JAK1*	*MYC*	*PDGFRB*	*RET*	*TRG*
BCL2	*BRAF*	*EGFR*	*ETV4*	*EWSR1*	*IGK*	*JAK2*	*NTRK1*	*RAF1*	*ROS1*	
BCL6	*CCND1*	*EPOR*	*ETV5*	*FGFR2*	*IGL*	*KMT2A*	*PDGFRA*	*RARA*	*TMPRSS2*	

Tabelle 3. Übersicht über die 265 Gene mit ausgewählten RNA-Rekombinationen im F1Heme

ABI1	*CAMTA1*	*DDX6*	*FNBP1*	*IGH*	*MLF1*	*NTRK2*	*PRDM1*	*SNX29*	*TPM4*
ABL1	*CARS*	*DEK*	*FOXO1*	*IGK*	*MLLT1*	*NTRK3*	*PRDM16*	*SRSF3*	*TRIM24*
ABL2	*CBFA2T3*	*DUSP22*	*FOXO3*	*IGL*	*MLLT10*	*NUMA1*	*PRRX1*	*SS18*	*TRIP11*
ACSL6	*CBFB*	*EGFR*	*FOXO4*	*IKZF1*	*MLLT3*	*NUP214*	*PSIP1*	*SSX1*	*TTL*
AFF1	*CBL*	*EIF4A2*	*FOXP1*	*IL21R*	*MLLT4*	*NUP98*	*PTCH1*	*SSX2*	*TYK2*
AFF4	*CCND1*	*ELF4*	*FSTL3*	*IL3*	*MLLT6*	*NUTM2A*	*PTK7*	*SSX4*	*USP6*
ALK	*CCND2*	*ELL*	*FUS*	*IRF4*	*MN1*	*OMD*	*RABEP1*	*STAT6*	*WHSC1*
ARHGAP26	*CCND3*	*ELN*	*GAS7*	*ITK*	*MNX1*	*P2RY8*	*RAF1*	*STL*	*WHSC1L1*
ARHGEF12	*CD274*	*EML4*	*GLI1*	*JAK1*	*MSI2*	*PAFAH1B2*	*RALGDS*	*SYK*	*YPEL5*
ARID1A	*CDK6*	*EP300*	*GMPS*	*JAK2*	*MSN*	*PAX3*	*RAP1GDS1*	*TAF15*	*ZBTB16*
ARNT	*CDX2*	*EPOR*	*GPHN*	*JAK3*	*MUC1*	*PAX5*	*RARA*	*TAL1*	*ZMYM2*
ASXL1	*CHIC2*	*EPS15*	*HERPUD1*	*JAZF1*	*MYB*	*PAX7*	*RBM15*	*TAL2*	*ZNF384*
ATF1	*CHN1*	*ERBB2*	*HEY1*	*KAT6A*	*MYC*	*PBX1*	*RET*	*TBL1XR1*	*ZNF521*
ATG5	*CIC*	*ERG*	*HIP1*	*KDSR*	*MYH11*	*PCM1*	*RHOH*	*TCF3*	
ATIC	*CIITA*	*ETS1*	*HIST1H4I*	*KIF5B*	*MYH9*	*PCSK7*	*RNF213*	*TCL1A*	
BCL10	*CLP1*	*ETV1*	*HLF*	*KMT2A*	*NACA*	*PDCD1LG2*	*ROS1*	*TEC*	
BCL11A	*CLTC*	*ETV4*	*HMGA1*	*LASP1*	*NBEAP1*	*PDE4DIP*	*RPL22*	*TET1*	
BCL11B	*CLTCL1*	*ETV5*	*HMGA2*	*LCP1*	*NCOA2*	*PDGFB*	*RPN1*	*TFE3*	
BCL2	*CNTRL*	*ETV6*	*HOXA11*	*LMO1*	*NDRG1*	*PDGFRA*	*RUNX1*	*TFG*	
BCL3	*COL1A1*	*EWSR1*	*HOXA13*	*LMO2*	*NF1*	*PDGFRB*	*RUNX1T1*	*TFPT*	
BCL6	*CREB3L1*	*FCGR2B*	*HOXA3*	*LPP*	*NF2*	*PER1*	*RUNX2*	*TFRC*	
BCL7A	*CREB3L2*	*FCRL4*	*HOXA9*	*LYL1*	*NFKB2*	*PHF1*	*SEC31A*	*TLX1*	
BCL9	*CREBBP*	*FEV*	*HOXC11*	*MAF*	*NIN*	*PICALM*	*SEPT5*	*TLX3*	
BCOR	*CRLF2*	*FGFR1*	*HOXC13*	*MAFB*	*NOTCH1*	*PIM1*	*SEPT6*	*TMPRSS2*	
BCR	*CSF1*	*FGFR1OP*	*HOXD11*	*MALT1*	*NPM1*	*PLAG1*	*SEPT9*	*TNFRSF11A*	
BIRC3	*CTNNB1*	*FGFR2*	*HOXD13*	*MDS2*	*NR4A3*	*PML*	*SET*	*TOP1*	
BRAF	*DDIT3*	*FGFR3*	*HSP90AA1*	*MECOM*	*NSD1*	*POU2AF1*	*SH3GL1*	*TP63*	
BTG1	*DDX10*	*FLI1*	*HSP90AB1*	*MKL1*	*NTRK1*	*PPP1CB*	*SLC1A2*	*TPM3*	

1.3. IVD-Produktklassifizierung

F1Heme wurde gemäss Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IVD) als sonstiges In-vitro-Diagnostikum eingestuft; es ist nicht in Anhang II der IVD-Richtlinie aufgeführt und ist kein Produkt zur Eigenanwendung.

F1Heme ist entsprechend der IVD-Richtlinie 98/79/EG mit der CE-Kennzeichnung versehen und durch Qarad, den autorisierten Vertreter von Foundation Medicine in der EU, registriert.

1.4. CE-IVD-Art.-Nr.

PN-00104

1.5. Produktionsanlagen

Foundation Medicine, Inc.
150 Second Street
Cambridge, MA 02141
USA

FMI Germany GmbH
Nonnenwald 2, Gebäude 433
82377 Penzberg
Deutschland

2. LEISTUNGSDATEN

Die analytische Validierung von F1Heme ist darauf ausgelegt, den reproduzierbaren und sehr genauen Nachweis von Basensubstitutionen, kurzen Indels, fokalen Kopienzahlvariationen und Genrekombinationen/Genfusionen unter klinisch relevanten Bedingungen zu zeigen. Die analytischen Leistungsspezifikationen für F1Heme sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Analytische Leistungsspezifikationen für F1Heme

LEISTUNGSSPEZIFIKATIONEN		
Sensitivität	Basensubstitutionen bei einer Minor Allele Frequency von ≥ 5 %	> 99 %
	Insertionen/Deletionen (1-40 Basenpaare) bei einer Minor Allele Frequency von ≥ 10 %	98 %
	Fokale Kopienzahlvariationen (homozygote Deletionen oder Amplifikationen in ≥ 8 Kopien)	> 95 %
	Bekannte Genfusionen	> 95 %
	Mikrosatellitenstatus bei ≥ 20 % Tumorzellkernen	97 %
Spezifität (PPV)	PPV für Basensubstitutionen, Insertionen/Deletionen und fokale Kopienzahlvariationen	> 99 %
	PPV für bekannte Genfusionen	> 95 %
	PPV für Mikrosatellitenstatus	> 95 %
Reproduzierbarkeit (durchschnittliche Konkordanz zwischen Replikaten)	Präzision zwischen den Chargen	97 %
	Präzision innerhalb der Chargen	97 %
	Präzision für den Mikrosatellitenstatus	95 %
	Präzision für die Tumormutationslast (TMB)	96 %
Genauigkeit	TMB bei ≥ 20 % Tumorzellkernen	> 90 %

EC REP

QARAD bvba
Cipalstraat 3, 2440 Geel, Belgien

Foundation Medicine, Inc.
150 Second Street
Cambridge, MA 02141

Foundation Medicine®, FoundationOne®, FoundationOne®CDx, FoundationOne®Heme und FoundationOne®Liquid CDx sind eingetragene Marken von Foundation Medicine, Inc. Als Lizenznehmer der Dienstleistungen von Foundation Medicine® Dienstleistungen ausserhalb der USA hat Roche die Erbringung dieser Dienstleistungen in der Schweiz an das Universitätsspital Zürich lizenziert.

07-2023 M-CH-00003419