# TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN
# FÜR

# FOUNDATIONONE CDX

**(SPEC-0001, VER. 03)**

**FOUNDATION MEDICINE, INC.**

**150 SECOND STREET**

**CAMBRIDGE, MA 02141**

**USA**

# 1. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG

## 1.1. Verwendungszweck

FoundationOne CDx (F1CDx) ist ein Next Generation Sequencing Assay für die In-vitro-Diagnostik. Es dient zur Detektion von Substitutionen, Insertionen und Deletionen (Indels) sowie Änderungen der Kopienzahl (CNA) bei 324 Genen und bestimmten Gen-Rearrangements sowie von genomischen Signaturen, einschließlich Mikrosatelliteninstabilität (MSI), Tumormutationslast (TMB) und von bestimmten Formen des Ovarialkarzinoms, des Scores für den genomischen Verlust der Heterozygotie (Loss of Heterozygosity; LOH) und des Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) (F1CDx HRD definiert als *tBRCA*-positiv und/oder LOH hoch) unter Verwendung von DNA, die aus formalinfixierten, paraffineingebetteten (FFPE) Tumorgewebeproben isoliert wurde. Der Test ist als Begleitdiagnostikum zur Identifizierung von Patienten bestimmt, die von einer Behandlung mit bestimmten Therapeutika gemäß deren jeweiliger Zulassung profitieren können. Darüber hinaus werden anhand von F1CDx Tumormutationsprofile erstellt, die von qualifizierten medizinischen Fachkräften gemäß onkologischen Leitlinien für Patienten mit soliden malignen Neoplasien genutzt werden.

## 1.2. Produktbeschreibung

F1CDx wird von Foundation Medicine, Inc. durchgeführt. Der Assay beinhaltet die Reagenzien, die Software sowie die Geräte und Verfahren für die Untersuchung von DNA, die aus FFPE Tumorproben extrahiert wurde.

Der Assay extrahiert die DNA aus routinemäßig entnommenen FFPE Biopsie- oder Resektionsproben. Für die DNA werden eine whole-genome shotgun library construction sowie eine Hybridisierungs-basierte Erfassung sämtlicher codierender Exone von 309 mit Krebs assoziierten Genen, einer Promoterregion, einer nicht codierenden RNA (ncRNA) und bestimmter Intronregionen von 34 häufig auftretenden Gen-Rearrangements, von denen 21 außerdem die codierenden Exone enthalten, erstellt (**Tabelle 1** und **Tabelle 2** enthalten eine vollständige Liste der im Umfang von F1CDx enthaltenen Gene). Der Assay detektiert somit Veränderungen bei insgesamt 324 Genen. Mithilfe der Illumina® Sequenzierungsplattform erfolgt eine umfassende, einheitliche Tiefen-Sequenzierung bestimmter, mittels Hybrid-capture-Methode ausgewählter Libraries (Zielwert: mediane Abdeckung von > 500X mit > 99 % der Exone bei einer Abdeckung von > 100X). Die Sequenzierungsdaten werden mithilfe einer individuellen Analyse-Pipeline verarbeitet, die der Detektion sämtlicher Klassen von genomischen Veränderungen, einschließlich Basensubstitutionen, Indels, Änderungen der Kopienzahl (Amplifikationen und homozygote Deletionen) und bestimmter genomischer Rearrangements (z. B. Genfusionen) dient. Darüber hinaus werden genomische Signaturen einschließlich MSI, TMB und, für ausgewählte Formen des Ovarialkarzinoms, der Score für den genomischen Verlust der Heterozygotie (Loss of Heterozygosity; LOH) sowie der Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) ausgegeben.

Die Ergebnisse des Assays werden in Form eines interpretatorischen Berichts dargestellt. Bei Vorliegen einer klinisch relevanten Veränderung bei einem der Gene werden das betroffene Gen und die Veränderung im Bericht identifiziert und der für die Krebserkrankung des Patienten relevante wissenschaftliche Hintergrund dargelegt.

**Tabelle 1. Gene mit vollständiger Codierung der Exonregionen, die im Umfang von F1CDx (DX1-Baitset) für die Detektion von Substitutionen, Indels und CNA enthalten sind**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *ABL1* | *BRAF* | *CDKN1A* | *EPHA3* | *FGFR4* | *IKZF1* | *MCL1* | *NKX2-1* | *PMS2* | *RNF43* | *TET2* |
| *ACVR1B* | *BRCA1* | *CDKN1B* | *EPHB1* | *FH* | *INPP4B* | *MDM2* | *NOTCH1* | *POLD1* | *ROS1* | *TGFBR2* |
| *AKT1* | *BRCA2* | *CDKN2A* | *EPHB4* | *FLCN* | *IRF2* | *MDM4* | *NOTCH2* | *POLE* | *RPTOR* | *TIPARP* |
| *AKT2* | *BRD4* | *CDKN2B* | *ERBB2* | *FLT1* | *IRF4* | *MED12* | *NOTCH3* | *PPARG* | *SDHA* | *TNFAIP3* |
| *AKT3* | *BRIP1* | *CDKN2C* | *ERBB3* | *FLT3* | *IRS2* | *MEF2B* | *NPM1* | *PPP2R1A* | *SDHB* | *TNFRSF14* |
| *ALK* | *BTG1* | *CEBPA* | *ERBB4* | *FOXL2* | *JAK1* | *MEN1* | *NRAS* | *PPP2R2A* | *SDHC* | *TP53* |
| *ALOX12B* | *BTG2* | *CHEK1* | *ERCC4* | *FUBP1* | *JAK2* | *MERTK* | *NT5C2* | *PRDM1* | *SDHD* | *TSC1* |
| *AMER1* | *BTK* | *CHEK2* | *ERG* | *GABRA6* | *JAK3* | *MET* | *NTRK1* | *PRKAR1A* | *SETD2* | *TSC2* |
| *APC* | *C11orf30* | *CIC* | *ERRFI1* | *GATA3* | *JUN* | *MITF* | *NTRK2* | *PRKCI* | *SF3B1* | *TYRO3* |
| *AR* | *CALR* | *CREBBP* | *ESR1* | *GATA4* | *KDM5A* | *MKNK1* | *NTRK3* | *PTCH1* | *SGK1* | *U2AF1* |
| *ARAF* | *CARD11* | *CRKL* | *EZH2* | *GATA6* | *KDM5C* | *MLH1* | *P2RY8* | *PTEN* | *SMAD2* | *VEGFA* |
| *ARFRP1* | *CASP8* | *CSF1R* | *FAM46C* | *GID4 (C17orf39)* | *KDM6A* | *MPL* | *PALB2* | *PTPN11* | *SMAD4* | *VHL* |
| *ARID1A* | *CBFB* | *CSF3R* | *FANCA* | *GNA11* | *KDR* | *MRE11A* | *PARK2* | *PTPRO* | *SMARCA4* | *WHSC1* |
| *ASXL1* | *CBL* | *CTCF* | *FANCC* | *GNA13* | *KEAP1* | *MSH2* | *PARP1* | *QKI* | *SMARCB1* | *WHSC1L1* |
| *ATM* | *CCND1* | *CTNNA1* | *FANCG* | *GNAQ* | *KEL* | *MSH3* | *PARP2* | *RAC1* | *SMO* | *WT1* |
| *ATR* | *CCND2* | *CTNNB1* | *FANCL* | *GNAS* | *KIT* | *MSH6* | *PARP3* | *RAD21* | *SNCAIP* | *XPO1* |
| *ATRX* | *CCND3* | *CUL3* | *FAS* | *GRM3* | *KLHL6* | *MST1R* | *PAX5* | *RAD51* | *SOCS1* | *XRCC2* |
| *AURKA* | *CCNE1* | *CUL4A* | *FBXW7* | *GSK3B* | *KMT2A (MLL)* | *MTAP* | *PBRM1* | *RAD51B* | *SOX2* | *ZNF217* |
| *AURKB* | *CD22* | *CXCR4* | *FGF10* | *H3F3A* | *KMT2D (MLL2)* | *MTOR* | *PDCD1* | *RAD51C* | *SOX9* | *ZNF703* |
| *AXIN1* | *CD274* | *CYP17A1* | *FGF12* | *HDAC1* | *KRAS* | *MUTYH* | *PDCD1LG2* | *RAD51D* | *SPEN* | |
| *AXL* | *CD70* | *DAXX* | *FGF14* | *HGF* | *LTK* | *MYC* | *PDGFRA* | *RAD52* | *SPOP* | |
| *BAP1* | *CD79A* | *DDR1* | *FGF19* | *HNF1A* | *LYN* | *MYCL* | *PDGFRB* | *RAD54L* | *SRC* | |
| *BARD1* | *CD79B* | *DDR2* | *FGF23* | *HRAS* | *MAF* | *MYCN* | *PDK1* | *RAF1* | *STAG2* | |
| *BCL2* | *CDC73* | *DIS3* | *FGF3* | *HSD3B1* | *MAP2K1* | *MYD88* | *PIK3C2B* | *RARA* | *STAT3* | |
| *BCL2L1* | *CDH1* | *DNMT3A* | *FGF4* | *ID3* | *MAP2K2* | *NBN* | *PIK3C2G* | *RB1* | *STK11* | |
| *BCL2L2* | *CDK12* | *DOT1L* | *FGF6* | *IDH1* | *MAP2K4* | *NF1* | *PIK3CA* | *RBM10* | *SUFU* | |
| *BCL6* | *CDK4* | *EED* | *FGFR1* | *IDH2* | *MAP3K1* | *NF2* | *PIK3CB* | *REL* | *SYK* | |
| *BCOR* | *CDK6* | *EGFR* | *FGFR2* | *IGF1R* | *MAP3K13* | *NFE2L2* | *PIK3R1* | *RET* | *TBX3* | |
| *BCORL1* | *CDK8* | *EP300* | *FGFR3* | *IKBKE* | *MAPK1* | *NFKBIA* | *PIM1* | *RICTOR* | *TEK* | |

**Tabelle 2. Gene mit bestimmten Intronregionen zur Detektion von Gen-Rearrangements, einer Promoterregion und einem ncRNA-Gen (DX1-Baitset).**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *ALK*<br>*Introns 18, 19* | *BRCA1*<br>*Introns 2, 7, 8, 12, 16, 19, 20* | *ETV4*<br>*Intron 8* | *EZR*<br>*Introns 9–11* | *KIT*<br>*Intron 16* | *MYC*<br>*Intron 1* | *NUTM1*<br>*Intron 1* | *RET*<br>*Introns 7–11* | *SLC34A2*<br>*Intron 4* |
| *BCL2*<br>*3'UTR* | *BRCA2*<br>*Intron 2* | *ETV5*<br>*Introns 6, 7* | *FGFR1*<br>*Intron 1, 5, 17* | *KMT2A (MLL)*<br>*Introns 6–11* | *NOTCH2*<br>*Intron 26* | *PDGFRA*<br>*Introns 7, 9, 11* | *ROS1*<br>*Introns 31–35* | *TERC*<br>*ncRNA* |
| *BCR*<br>*Introns 8, 13, 14* | *CD74*<br>*Introns 6–8* | *ETV6*<br>*Introns 5, 6* | *FGFR2*<br>*Intron 1, 17* | *MSH2*<br>*Intron 5* | *NTRK1*<br>*Introns 8–11* | *RAF1*<br>*Introns 4–8* | *RSPO2*<br>*Intron 1* | *TERT*<br>*Promoter* |
| *BRAF*<br>*Introns 7–10* | *EGFR*<br>*Introns 7, 15, 24–27* | *EWSR1*<br>*Introns 7–13* | *FGFR3*<br>*Intron 17* | *MYB*<br>*Intron 14* | *NTRK2*<br>*Intron 12* | *RARA*<br>*Intron 2* | *SDC4*<br>*Intron 2* | *TMPRSS2*<br>*Introns 1–3* |

1.3. Produktklassifizierung gemäß IVDD

F1CDx ist gemäß Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IVDD) als selbstdeklariertes In-vitro-Diagnostikum klassifiziert; es ist weder in Anhang II Liste A oder Liste B der IVDD aufgeführt noch ein Produkt für den Selbsttest. F1CDx kann bis zum Ende des Übergangszeitraums gemäß Artikel 110 Absatz 3 der Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden.

F1CDx ist bei Qarad, dem bevollmächtigten Vertreter von Foundation Medicine in der EU, registriert.

1.4. CE-IVD-Teilenummer

PN-00106

CE IVD

EC REP
QARAD bv
Cipalstraat 3
2440 Geel, BELGIEN

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

USZ Universitäts Spital Zürich
FOUNDATION MEDICINE®
Roche

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-00003418