

Especificaciones Técnicas



Intención de uso

FoundationOne®CDx (F1CDx) es una secuenciación de siguiente generación basado en un dispositivo de diagnóstico *in vitro* para la detección de sustituciones, inserciones y deleciones (indeles) y alteraciones en el número de copias (CNAs) en 324 genes y re-ordenamientos seleccionados de genes, así como de firmas genómicas, incluyendo inestabilidad micro-satelital (MSI) y carga mutaciones tumoral (TMB), usando ADN aislado de especímenes de tejido tumoral fijado con formalina e inmersos en parafina (FFPE). La prueba tiene la intención de ser una acompañante diagnóstico para identificar pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento con las terapias dirigidas enlistada en la Tabla 1, de acuerdo con las etiquetas aprobadas de los productos terapéuticos. Adicionalmente, F1CSx tiene la intención de brindar un perfil de mutación tumoral para ser usado por profesionales calificados de cuidados de salud de acuerdo con las guías profesionales en Oncología, para pacientes con neoplasias sólidas malignas. El ensayo F1CDx es un ensayo de sitio único realizado por Foundation Medicine, Inc.

Tabla 1: Indicaciones de Acompañante Diagnóstico

INDICACIONES	BIOMARCADOR	TERAPIA APROBADA POR LA FDA
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)	<i>Deleciones del exón 19 de EGFR y alteración del exón 21 L858R</i>	Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), o Tarceva® (erlotinib)
	<i>Alteraciones del exón 20 T790M de EGFR</i>	Tagrisso® (osimertinib)
	<i>Re-ordenamientos del ALK</i>	Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib), o Zykadia® (ceritinib)
	<i>BRAF V600E</i>	Tafinlar® (dabrafenib) en combinación con Mekinist® (trametinib)
Melanoma	<i>BRAF V600E</i>	Tafinlar® (dabrafenib) o Zelboraf® (vemurafenib)
	<i>BRAF V600E or V600K</i>	Mekinist® (trametinib) o Cotelllic® (cobimetinib), en combinación con Zelboraf® (vemurafenib)
Cáncer de mama	<i>Amplificación del ERBB2 (HER2)</i>	Herceptin® (trastuzumab), Kadcylla® (ado-trastuzumab-emtansine), o Perjeta® (pertuzumab)
Cáncer colorrectal	<i>KRAS wild-type (ausencia de mutaciones en codones 12 y 13)</i>	Erbix® (cetuximab)
	<i>KRAS wild-type (ausencia de mutaciones en los exones 2, 3 y 4) y NRAS wild-type (ausencia de mutaciones en los exones 2, 3 y 4)</i>	Vectibix® (panitumumab)
Cáncer ovárico	<i>Alteraciones del BRCA1/2</i>	Rubraca® (rucaparib)

La prueba es también usada para la detección de la pérdida genómica de la heterocigosidad (LOH) de tejido tumoral ovárico fijado con formalina e inmerso en parafina (FFPE). La condición positiva de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) (definido como tBRCA positivo y/o LOH alto) en pacientes de cáncer ovárico está asociada con una supervivencia libre de progresión (SLP) mejorada, por terapia de mantenimiento con Rubraca (rucaparib), de acuerdo con la etiqueta de producto de RUBRACA.

* Tarceva® es una marca registrada de OSI Pharmaceuticals, LLC. Zelboraf®, Herceptin®, Perjeta®, Kadcylla®, y Cotelllic® son marcas registradas de Genentech, Inc. Gilotrif® es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH. Iressa® y Tagrisso® son marcas registradas del grupo de compañías de AstraZeneca. Xalkori® es una marca registrada de Pfizer Inc. Zykadia®, Tafinlar®, y Mekinist® son marcas registradas de Novartis AG Corporation Suiza. Erbitux® es una marca registrada de ImClone LLC, una subsidiaria totalmente poseída por Eli Lilly and Company. Alecensa® es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha. Vectibix® es una marca registrada de Immunex Corporation. Rubraca® es una marca registrada de Clovis Oncology, Inc.



Resumen de Estudios Clínicos

Las afirmaciones de seguimiento de CDx están basadas en un enfoque de evaluación estadística de no inferioridad, usando el diseño de enriquecimiento presentado en el trabajo de Li (2016).¹ Todos los estudios pasaron los criterios específicos de aceptación de cada protocolo de estudio.

BIOMARCADOR	ACUERDO PORCENTUAL POSITIVO (PPA)†	ACUERDO PORCENTUAL NEGATIVO (NPA)	MÉTODO COMPARADOR*
<i>Deleciones del exón 19 y de L858R del EGFR</i>	98.1% (106/108)	99.4% (153/154)	Prueba de mutación cobas® EGFR v2
<i>EGFR T790M</i>	98.9% (87/88)	86.1% (93/108)	Prueba de mutación cobas® EGF v1 Prueba de mutación cobas® EGFR v2
<i>Re-ordenamientos del ALK</i>	92.9% (78/84)	100% (75/75)	Ensayo Ventana ALK (D5F3) CDx Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit
<i>KRAS</i>	100% (173/173)	100% (154/154)	therascreen® KRAS RGQ PCR Kit
<i>Amplificaciones del ERBB2 (HER2)</i>	89.4% (101/113)	98.4% (180/183)	Dako HER2 FISH PharmDx® Kit
<i>BRAF V600</i>	99.4% (166/167)	89.6% (121/135)‡	Prueba de mutación cobas® BRAF V600
<i>BRAF V600E</i>	99.3% (149/150)	99.2% (121/122)	
<i>Dinucleótido BRAF V600</i> §	96.3% (26/27)	100% (24/24)	THxID® BRAF kit

* Cobas® es una marca de fábrica de Roche Diagnostics Operations, Inc. Therascreen® es una marca de fábrica de Qiagen. PharmDx® es una marca registrada de Dako Denmark A/S. THxID® es una marca registrada de bioMérieux.

† El estándar de referencia usado para calcular PPA y NPA se define como las afirmaciones de consenso entre dos métodos comparadores – siendo PPA cuando FoundationOne CDx y el método(s) comparadores identifican mutaciones en pacientes mutados y siendo NPA cuando FoundationOne CDx y el método(s) comparadores no identifican mutaciones en pacientes no-mutados. ‡ La sensibilidad de la detección de dinucleótidos del BRAF V600K y del V600E se encontró que estaba significativamente reducida en la prueba de cobas®, en particular para muestras en las que FoundationOne CDx detectó el dinucleótido que estaba a menos de 40% de la frecuencia del alelo mutante (MAF), llevando a valores NPA bajos.

§ Un estudio usando el kit THxID® BRAF kit (bioMérieux) fue conducido con muestras con mutación del dinucleótido BRAF V600, detectado por F1CDx y muestras negativas de BRAF V600 para brindar una mejor evaluación de la concordancia del dinucleótido V600.

Lista Actual de Genes²

Genes con regiones exónicas completas de codificación incluidos en FoundationOne®CDx para la detección de sustituciones, inserciones y deleciones (indeles), y alteraciones en el número de copias (CNAs).

<i>ABL1</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>
<i>AR</i>	<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRAX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXINI</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>
<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>	<i>BTG2</i>
<i>BTK</i>	<i>C11orf30 (EMSY)</i>	<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CASP8</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>
<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CD22</i>	<i>CD274 (PD-L1)</i>	<i>CD70</i>	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDC73</i>	<i>CDH1</i>
<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>CDKN2C</i>
<i>CEBPA</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>	<i>CSF3R</i>	<i>CTCF</i>
<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>CUL3</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i>
<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHB1</i>	<i>EPHB4</i>
<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC4</i>	<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAM46C</i>
<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>	<i>FGF14</i>
<i>FGF19</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>	<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>
<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>
<i>GATA6</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRM3</i>	<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>
<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>IKBKE</i>	<i>IKZF1</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>
<i>JUN</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>	<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>
<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i>	<i>MAP2K2 (MEK2)</i>	<i>MAP2K4</i>
<i>MAP3K1</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>	<i>MDM4</i>	<i>MED12</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MEN1</i>
<i>MERTK</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MKNK1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>	<i>MST1R</i>	<i>MTAP</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL (MYCL1)</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>
<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>
<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NTSC2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PALB2</i>	<i>PARK2</i>
<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP3</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1 (PD-1)</i>	<i>PDCD1LG2 (PD-L2)</i>		<i>PDGFRA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PMS2</i>
<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPARG</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKARIA</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PTCH1</i>
<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRO</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>
<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>	<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>
<i>SF3B1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>
<i>SYK</i>	<i>TBX3</i>	<i>TEK</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TIPARP</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>	<i>TP53</i>
<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TYRO3</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WHSC1 (MMSET)</i>	<i>WHSC1L1</i>	<i>WT1</i>
<i>XPO1</i>	<i>XRCC2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>					

Re-ordenamientos seleccionados^{2,3}

Genes con regiones intrónicas seleccionadas para la detección de re-ordenamientos de genes, un gene con una región promotora y un gen no codificador de ARN.

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CD74</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EZR</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>
<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>
<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>RSP02</i>	<i>SDC4</i>	<i>SLC34A2</i>	<i>TERC*</i>	<i>TERT (promotor sob)**</i>	
<i>TMPRSS2</i>								

**TERC* es gen no codificador de ARN.

***TERT* es gen con región promotora.

FoundationOne CDx™ es una secuenciación basada en un dispositivo diagnóstico *in vitro* para detección de sustituciones, inserciones y deleciones, y alteraciones en el número de copia, en 324 genes y re-ordenamientos seleccionados de genes, así como de firmas genómicas, incluyendo inestabilidad micro-satelital (MSI) y carga mutacional tumoral (TMB), usando ADN aislado fr especímenes de tejido tumoral fijados en formalina e inmersos en parafina. Para la afirmación completa de intención de uso, incluyendo indicaciones acompañantes diagnósticas, favor de ver la información Técnica de FoundationOne CDx en: www.foundationmedicine.com/f1cdx.

- Li M. Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 8, 355-363 (2016).
- Actualizado a Diciembre 12 del 2017. Favor visitar: www.foundationmedicine.com/f1cdx para la lista de genes más actualizada.
- Refiérase a nuestra lista completa de listado de regiones intrónicas en: www.foundationmedicine.com/f1cdx.