



## Предназначение

FoundationOne®CDx (FICDX) е качествен *in vitro* диагностичен тест, базиран на секвениране от следващо поколение, използващ технология с хибридно улавяне с висока производителност за откриване и докладване на субституции, инсерции и делеции (индели) и промяна в броя на копията (CNAs = copy number alterations) в 324 гена и избрани генни пренареждания, както и геномни сигнатури, включващи микросателитна нестабилност (MSI = microsatellite instability) и туморен мутационен товар (TMB = tumor mutational burden), използвайки ДНК, изолирана от фиксирани във формалин и включени в парафин (FFPE) туморни тъкани проби. Тестът е предназначен да служи като съпътстваща диагностика за идентифициране на пациенти, които могат да имат полза от лечение с таргетни терапии, изброени в Таблица 1, в съответствие с одобрените кратки характеристики на лекарствените продукти. В допълнение към това, FICDX има за цел да осигури информация за профилиране на туморните алтерации, която да се използва от квалифицирани медицински специалисти съгласно медицинските ръководства по онкологията при пациенти със солидни злокачествени новообразувания. Тестът FICDX е еднократен анализ, проведен във Foundation Medicine GmbH, Penzberg Germany.

Таблица 1: Показания за съпътстваща диагностика

ПОКАЗАНИЯ	БИОМАРКЕР	ОДОБРЕНИ ОТ FDA ТЕРАПИИ
Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)	<i>EGFR</i> екзон 19 делеции и <i>EGFR</i> екзон 21 L858R алтерации	Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), Tagrisso® (osimertinib) или Tarceva® (erlotinib)
	<i>EGFR</i> екзон 20 T790M алтерации	Tagrisso® (osimertinib)
	<i>ALK</i> пренареждания	Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib), или Zykadia® (ceritinib)
	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenib) в комбинация с Mekinist® (trametinib)
	<i>MET</i> единични нуклеотидни варианти (SNVs) и индели които водят до <i>MET</i> Exon 14 skipping	Tabrecta™ (capmatinib)
Меланом	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenib) или Zelboraf® (vemurafenib)
	<i>BRAF</i> V600E или V600K	Mekinist® (trametinib) или Cotelllic® (cobimetinib), в комбинация с Zelboraf® (vemurafenib)
Рак на гърдата	<i>ERBB2</i> (HER2) амплификация	Herceptin® (trastuzumab), Kadcyla® (ado-trastuzumab-emtansine), или Perjeta® (pertuzumab)
	<i>PIK3CA</i> алтерации	Piqray® (alpelisib)
Колоректален карцином	<i>KRAS</i> див-тип (отсъствие на мутации в кодони 12 и 13)	Erbix® (cetuximab)
	<i>KRAS</i> див-тип (отсъствие на мутации в екзони 2, 3 и 4) и <i>NRAS</i> див-тип (отсъствие на мутации в екзони 2, 3 и 4)	Vectibix® (panitumumab)
Овариален карцином	<i>BRCA1/2</i> алтерации	Lynparza® (olaparib) или Rubraca® (rucaparib)
Холангиокарцином	<i>FGFR2</i> сливания и избрани пренареждания	Pemazyre™ (pemigatinib)
Рак на простата	Homologous Recombination Repair (HRR) ген ( <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIPI</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCL</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> and <i>RAD54L</i> ) алтерации	Lynparza® (olaparib)
Солидни тумори	TMB ≥ 10 мутации на мегабаза	Keytruda® (pembrolizumab)
	<i>NTRK1/2/3</i>	Vitrakvi® (larotrectinib)

Тестът се използва също и за откриване на геномна загуба на хетерозиготност (LOH = loss of heterozygosity) от фиксирана във формалин и включена в парафин проба от тумор на яйчника (FFPE). Положителният статус на дефицит на хомоложна рекомбинатност (HRD = homologous recombination deficiency) (дефиниран като tBRCA-позитивен и/или LOH статус висок) при пациенти с овариален карцином е свързан с подобрена преживяемост без прогресия (PFS) от поддържаща терапия с Rubraca (rucaparib) в съответствие с кратката характеристика на продукта RUBRACA.

Tarceva® е регистрирана търговска марка на OSI Pharmaceuticals, LLC. Zelboraf®, Herceptin®, Perjeta®, Kadcyla®, и Cotelllic® са регистрирани търговски марки на Genentech, Inc. Gilotrif® е регистрирана търговска марка на Boehringer Ingelheim International GmbH. Iressa®, Lynparza®, и Tagrisso® са регистрирани търговски марки на AstraZeneca група компании. Xalkori® е регистрирана търговска марка на Pfizer Inc. Zykadia®, Tafinlar®, Piqray®, и Mekinist® and Tabrectatm са регистрирани търговски марки на Novartis AG Corporation Switzerland. Erbix® е регистрирана търговска марка на ImClone LLC, изцяло дъщерно дружество на Eli Lilly and Company. Alecensa® е регистрирана търговска марка на Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha. Vectibix® е регистрирана търговска марка на Immunex Corporation. Rubraca® е регистрирана търговска марка на Clovis Oncology, Inc. Pemazyretm е регистрирана търговска марка на Incyte Corporation, Keytruda® е регистрирана търговска марка на Merck Sharp & Dohme Corp. Vitrakvi® е регистрирана търговска марка на Bayer.



## Обобщение на клиничните проучвания

Следващите твърдения за съпътстваща диагностика (CDx) се основават на non-inferiority статистически подход използващ дизайна на обогатяване, представен в публикацията на Li (2016).<sup>1</sup> Всички проучвания са преминали специфичните критерии за приемане във всеки протокол на проучване.

БИОМАРКЕР	ПРОЦЕНТ НА ПОЛОЖИТЕЛНО СЪОТВЕТСТВИЕ (PPA) <sup>†</sup>	ПРОЦЕНТ НА ОТРИЦАТЕЛНО СЪОТВЕТСТВИЕ (NPA)	СРАВНИТЕЛЕН ТЕСТ*
<i>EGFR</i> Екзон 19 Делеции и L858R алтерации	98.1% (106/108)	99.4% (153/154)	cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2
<i>EGFR</i> T790M	98.9% (87/88)	86.1% (93/108)	cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v1 cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2
<i>ALK</i> пренареждания	92.9% (78/84)	100% (75/75)	Ventana <i>ALK</i> (D5F3) CDx Assay Vysis <i>ALK</i> Break-Apart FISH Probe Kit
<i>KRAS</i>	100% (173/173)	100% (154/154)	therascreen® <i>KRAS</i> RGQ PCR Kit
<i>ERBB2</i> (HER2) амплификации	89.4% (101/113)	98.4% (180/183)	Dako HER2 FISH PharmDx® Kit
<i>BRAF</i> V600	99.4% (166/167)	89.6% (121/135)‡	cobas® <i>BRAF</i> V600 Mutation Test
<i>BRAF</i> V600E	99.3% (149/150)	99.2% (121/122)	
<i>BRAF</i> V600 динуклеотиди <sup>§</sup>	96.3% (26/27)	100% (24/24)	

\*Cobas® е търговска марка на Roche Diagnostics Operations, Inc. Therascreen® е търговска марка на Qiagen. PharmDx® е търговска марка на Dako Denmark A/S. THxID® е търговска марка на bioMérieux.

<sup>†</sup> Референтния стандарт, използван за изчисляване на процента на положително съответствие (PPA) и процента на отрицателно съответствие (NPA), се определя като консенсусните резултати между два сравнявани методи – PPA е когато, FoundationOne CDx и сравнителният метод идентифицират мутации при пациенти с мутации, а NPA е, когато FoundationOne CDx и сравнителният метод не идентифицират мутации при пациенти без мутации.

<sup>‡</sup> Чувствителността за откриване на динуклеотиди на *BRAF* V600E и *BRAF* V600K иV600E е сигнификантно редуцирана в cobas® тест, особено при пробите, в които FoundationOne CDx е установил динуклеотиди с мутантна аелна честота (MAF), по-ниска от40%, което води до по-ниски стойности на процента на отрицателно съответствие (NPA).

<sup>§</sup> Проучване, използващо THxID® *BRAF* kit (bioMérieux) е проведено с проби с *BRAF* V600 динуклеотидна мутация, открита с FICDX и *BRAF* V600 отрицателни проби, за да направи по-прецизна оценка за V600 динуклеотидна съвместимост.

## Актуален списък на гените <sup>2</sup>

Гени с пълни кодиращи екзонни участъци, включени във FoundationOne®CDx за откриване на субституции, инсерции- делеции (индели) и промени на броя на копията.

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRAX	AURKA
AURKB	AXINI	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	C11orf30 (EMSY)	CALR	CARD11	CASP8	CBFB	CBL	CCND1	CCND2
CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1
CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C
CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R	CTCF
CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1	DDR2
DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1	EPHB4
ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2	FAM46C
FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14
FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FH	FLCN	FLT1	FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3	GATA4
GATA6	GID4 (C17orf39)	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3
JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6
KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4
MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NRAS	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2	PARK2
PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)		PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2
POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKARIA	PRKCI	PTCH1
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOCS1
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1 (MMSET)	WHSC1L1	WT1
XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703					

### Избрани пренареждания <sup>2,3</sup>

Гени с избрани интронни участъци за откриване на генни пренареждания, един ген с промоторен регион и един некодиращ РНК ген.

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

\*TERC е некодиращ РНК ген.

\*\*TERT е ген с промотор регион.

FoundationOne®CDx е in vitro диагностичен тест, базиран на секвениране от следващо поколение за пациенти със солидни тумори и напреднало заболяване и се назначава от квалифициран специалист. Тестът анализира 324 гена, както и геномни сигнатури, включващи микросателитна нестабилност (MSI) и туморен мутационен товар (TMB) и е съпътстваща диагностика за идентифициране на пациенти, които могат да се възползват от лечение със специфични терапии в съответствие с одобрените кратки характеристики на лекарствените продукти. Могат да бъдат докладвани и допълнителни геномни алтерации за които няма лечение или за които се предполага възможна употреба на специфични лекарствени продукти извън тяхното одобрение. Провеждането на теста не гарантира че пациента ще получи лечение. Отрицателният резултат от теста не изключва наличието на алтерация. При някои пациенти може да се изисква провеждането на биопсия. За пълна информация относно употребата, включително показанията за съпътстваща диагностика и важна информация за свързаните рискове, моля посетете [www.FICDxLabel.com](http://www.FICDxLabel.com).

#### Библиография

- 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).
- Актуално към ноември 2020 г. Моля, посетете [www.foundationmedicine.com/ficdx](http://www.foundationmedicine.com/ficdx) за актуалния списък с изследвани гени.
- Посетете: [www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx](http://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx) за пълнен списък на гени с интронни региони.



Foundation Medicine® и FoundationOne® са регистрирани търговски марки на Foundation Medicine®, Inc. Roche е лицензиран дистрибутор на продуктите на Foundation Medicine® извън Съединените американски щати.  
 М-ВГ-00000313  
 РОШ България ЕООД София 1618, ул. „Бяло поле“ №16, тел.: (02) 818 44 44, факс: (02) 859 11 99 Гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор).