



Uso Pretendido

FoundationOne CDx™ (FICDx) é um dispositivo de diagnóstico *in vitro* baseado em sequenciamento de próxima geração para detecção de substituições, alterações de inserção e deleção (indels) e alterações no número de cópias (CNAs) em 324 genes e rearranjos gênicos selecionados, bem como assinaturas genômicas incluindo instabilidade de microssatélites (MSI) e carga de mutação tumoral (TMB), usando o DNA isolado de espécimes de tecido tumoral embebidos em parafina e fixados com formalina (FFPE). O teste destina-se a ser um diagnóstico complementar para identificar pacientes que podem se beneficiar com o tratamento com terapias direcionadas listadas na Tabela 1, de acordo com a rotulagem do produto terapêutico aprovado. Além disso, o FICDx destina-se a fornecer o perfil de mutação tumoral para ser usado por profissionais de saúde qualificados, de acordo com as orientações profissionais em oncologia para pacientes que apresentam neoplasias malignas sólidas. O ensaio FICDx é um ensaio de um único local realizado na Foundation Medicine, Inc.

Tabela 1: Indicações de diagnóstico complementar

INDICAÇÕES	BIOMARCADORES	TERAPIA APROVADA PELA FDA*
Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)	Deleções do éxon 19 de <i>EGFR</i> e alterações de L858R no éxon 21 de <i>EGFR</i>	Gilotrif® (Xafatinibe). Iressa® (gefitinibe) ou Tarceva® (erlotinibe)
	Alterações de T790M no éxon 20 de <i>EGFR</i>	Tagrisso® (osimertinibe)
	Rearranjos de <i>ALK</i>	Alecensa® (alectinibe), Xalkori® (crizotinibe) ou Zykadia® (ceritinibe)
	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenibe) em combinação com Mekinist® (trametinibe)
Melanoma	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenibe) ou Zelboraf® (vemurafenibe)
	<i>BRAF</i> V600E ou V600K	Mekinist® (trametinibe) ou Cotellic® (Xcobimetinibe) em combinação com Zelboraf® (vemurafenibe)
Câncer de Mama	Amplificação de <i>ERBB2</i> (HER2)	Herceptin® (trastuzumabe), Kadcyła® (ado-trastuzumabe-entansina) ou Perjeta® (pertuzumabe)
Câncer Colorretal	<i>KRAS</i> de tipo selvagem (ausência de mutações nos códons 12 e 13)	Erbix® (cetuximabe)
	<i>KRAS</i> de tipo selvagem (ausência de mutações nos éxons 2, 3 e 4) e <i>NRAS</i> de tipo selvagem (ausência de mutações nos éxons 2, 3 e 4)	Vectibix® (panitumumabe)
Câncer de Ovário	Alterações de <i>BRCA1/2</i>	Rubraca® (rucaparibe)

* Tarceva® é a marca registrada da OSI Pharmaceuticals, LLC, Zelboraf®, Herceptin®, Perjeta®, Kadcyła® e Cotellic® são marcas registradas da Genentech, Inc, Gilotrif® é uma marca registrada da Boehringer Ingelheim International GmbH, Iressa® e Tagrisso® são marcas registradas do grupo de empresas AstraZeneca, Xalkori® é uma marca registrada da Pfizer Inc, Zykadia®, Tafinlar® e Mekinist® são marcas registradas da Novartis AG Corporation Switzerland, Erbitux® é uma marca registrada da ImClone LLC, uma subsidiária integral da Eli Lilly and Company, Alecensa® é uma marca registrada da Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha. Vectibix® é uma marca registrada da Immunex Corporation, Rubraca® é uma marca registrada da Clovis Oncology, Inc.



Resumo dos Estudos Clínicos

As declarações de CDx subsequentes foram baseadas em uma abordagem de testes estatísticos de não inferioridade, usando o desenho de enriquecimento apresentado no artigo de Li (2016).¹ Todos os estudos foram aprovados nos critérios de aceitação especificados em cada protocolo do estudo.

BIOMARCADORES	CONCORDÂNCIA PERCENTUAL POSITIVA (PPA) †	CONCORDÂNCIA PERCENTUAL NEGATIVA (NPA)	MÉTODO COMPARADOR*
Deleções do Éxon 19 de <i>EGFR</i> e L858R	98,1% (106/108)	99,4% (153/154)	Teste de Mutação cobas® <i>EGFR</i> v2
<i>EGFR</i> T790M	98,9% (87/88)	86,1% (93/108)	Teste de Mutação cobas® <i>EGFR</i> v1 Teste de Mutação cobas® <i>EGFR</i> v2
Rearranjos de <i>ALK</i>	92,9% (78/84)	100% (75/75)	Ensaio Ventana <i>ALK</i> (D5F3) CDx Kit de Sondagens Vysis <i>ALK</i> Break-Apart FISH
<i>KRAS</i>	100% (173/173)	100% (154/154)	Kit de PCR theascreen® <i>KRAS</i> RGQ
Amplificações de <i>ERBB2</i> (HER2)	89,4% (101/113)	98,4% (180/183)	Kit Dako <i>HER2</i> FISH PharmDx®
<i>BRAF</i> V600	99,4% (166/167)	89,6% (121/135) ‡	Teste de Mutação cobas® <i>BRAF</i> V600
<i>BRAF</i> V600E	99,3% (149/150)	99,2% (121/122)	
<i>BRAF</i> V600 dinucleotídeo§	96,3% (26/27)	100% (24/24)	Kit THxID® <i>BRAF</i>

* Cobas® é uma marca comercial da Roche Diagnostics Operations, Inc. Theascreen® é uma marca comercial da Qiagen. PharmDx® é uma marca registrada da Dako Denmark A/S. THxID® é uma marca comercial registrada da bioMérieux.

† O padrão de referência usado para calcular PPA e NPA é definido como as chamadas de consenso entre os dois métodos comparadores - PPA quando o FoundationOne CDx e o(s) método(s) comparador(es) identificaram mutações em pacientes mutados e NPA quando o FoundationOne CDx e o(s) método(s) comparador(es) não identificaram mutações em pacientes não mutados.

‡ Foi observado que a sensibilidade da detecção de dinucleotídeo de *BRAF* V600K e V600E foi significativamente reduzida no teste cobas®, particularmente para as amostras em que o FoundationOne CDx detectou que os dinucleotídeos eram inferiores a 40% de frequência alélica mutante (MAF), levando a baixos valores de NPA.

§ Um estudo utilizando o kit THxID® *BRAF* (bioMérieux) foi realizado com amostras com a mutação de dinucleotídeo *BRAF* V600 detectada por amostras negativas de FICDx e *BRAF* V600 para fornecer uma avaliação melhor da concordância de dinucleotídeo V600.

Lista Atual de Genes²

Genes com regiões exônicas de codificação completa incluídos no FoundationOne CDx para a detecção de substituições, inserções-deleções (indels) e alterações no número de cópias (CNAs).

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	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	COVD2
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	DOTL1	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	P4PK2
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	PRKAR1A	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	STATS	STK11	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHS CI (MMSET)	WHSC1L1	WT1
XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703					

Rearranjos Selecionados^{2,3}

Genes com regiões intrônicas selecionadas para a detecção de rearranjos gênicos, um gene com uma região promotora e um gene de RNA sem codificação.

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 (apenas promotora)**	
TMPRSS2								

*TERC é um gene de RNA sem codificação. **TERT é um gene com região promotora.

FoundationOne CDx™ é um dispositivo de diagnóstico *in vitro* baseado em sequenciamento de próxima geração para detecção de substituições, alterações de inserção e deleção e alterações no número de cópias em 324 genes e rearranjos gênicos selecionados, bem como assinaturas genômicas incluindo instabilidade de microsatélites (MSI) e carga de mutação tumoral (TMB), usando o DNA isolado de espécimes de tecido tumoral embebidos em parafina e fixados com formalina (FFPE). Para a declaração completa do uso pretendido, incluindo as indicações de diagnóstico complementar, consulte as Informações Técnicas do FoundationOne CDx, www.foundationmedicine.com/flcdx.

Referências

- 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).
- Atualmente de 12 de dezembro de 2017 2017. Visite www.foundationmedicine.com/flcdx para a lista de genes mais recente.
- Consulte nosso rótulo completo para listagem de regiões intrônicas em www.foundationmedicine.com/f1cdx.