



**TECHNICAL SPECIFICATIONS
FOR**

**FOUNDATIONONE CDX
(SPEC-0001, VER. 01)**

**FOUNDATION MEDICINE, INC.
150 SECOND STREET
CAMBRIDGE, MA 02141
USA**

APPROVALS

REVIEWER TITLE	PRINTED NAME/APPROVAL SIGNATURE	DATE
VP, Regulatory Affairs	Christine Vietz / 	27 Mar 2019

REVISION HISTORY

VERSION NUMBER	EFFECTIVE DATE (DD MMM YYYY)	DOCUMENT/REVISION AUTHOR	REVISION DESCRIPTION
01	27 MAR 2019	Juan Liao	Initial Release



**TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN
FÜR**

**FOUNDATIONONE CDX
(SPEC-0001, VER. 01)**

**FOUNDATION MEDICINE, INC.
150 SECOND STREET
CAMBRIDGE, MA 02141
USA**

GENEHMIGUNGEN

POSITION DES PRÜFERS	NAME IN DRUCKBUCHSTABEN/GENEHMIGUNGS-ZEICHNUNG	DATUM
VP, Regulatory Affairs	Christine Vietz /	

REVISIONSVERLAUF

VERSIONSNUMMER	GÜLTIG AB (TT MMM JJJJ)	DOKUMENT/REVISION AUTOR	BESCHREIBUNG DER REVISION
01		Juan Liao	Erste Ausgabe

1. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG

1.1. Verwendungszweck

FoundationOne CDx (F1CDx) ist ein auf dem Next Generation Sequencing basierendes In-vitro-Diagnostikum zum Nachweis von Substitutionen, Insertionen und Deletionen (Indels) sowie Kopienzahlvariationen (CNA) in 324 Genen und ausgewählten Genrekombinationen in DNA aus Tumorgewebeproben, die in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurden (FFPE). Daneben werden Gensignaturen einschliesslich Mikrosatelliteninstabilität (MSI) erstellt und die Tumormutationslast (TMB) bestimmt. Der Test dient zur therapiebegleitenden Diagnostik, um Patienten zu identifizieren, die von der zulassungsgemässen Behandlung mit einer bestimmten Therapie profitieren könnten. Zusätzlich liefert F1CDx ein Tumorprofiling, das von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal gemäss den onkologischen Leitlinien bei Patienten mit soliden malignen Neoplasien verwendet wird.

1.2. Testbeschreibung

F1CDx wird von Foundation Medicine, Inc. an den Standorten in Cambridge (USA) und Penzberg (Deutschland) durchgeführt. Der Test umfasst Reagenzien, Software, Geräte und Verfahren zur Untersuchung von DNA aus FFPE-Tumorproben.

Bei diesem Test wird DNA aus routinemässig hergestellten FFPE-Biopsien oder Proben eines Resektats extrahiert. Daraufhin wird mittels Ganzgenom-Shotgun-Sequenzierung eine Bibliothek angelegt, und mithilfe des Hybrid-Capture-Verfahrens werden alle kodierenden Exons von 309 krebsassoziierten Genen, einer Promotorregion, einer nicht-kodierenden RNA (ncRNA) sowie ausgewählte Intronbereiche aus 34 häufig rekombinierten Genen (darunter bei 21 auch die kodierenden Exons) erfasst (**Tabelle 1** und **Tabelle 2** unten enthalten eine vollständige Liste der mit dem F1CDx analysierten Gene). Insgesamt werden mit dem Test Veränderungen in 324 Genen erkannt. Mit der Sequenzierungsplattform Illumina® HiSeq 2500 oder 4000 werden die mithilfe des Hybrid-Capture-Verfahrens erstellten Bibliotheken mit hoher einheitlicher Abdeckungstiefe sequenziert (Zielwert im Median > 500-fache Coverage mit > 99 % der Exons bei > 100-facher Coverage). Die Sequenzierungsdaten werden mit einer spezifisch angepassten Analysepipeline verarbeitet, mit der alle Arten von Genveränderungen wie Basensubstitutionen, Indels, Kopienzahlvariationen (Amplifikationen und homozygote Deletionen) sowie ausgewählte Genrekombinationen (z. B. Genfusionen) erkannt werden. Zusätzlich werden Gensignaturen einschliesslich Mikrosatelliteninstabilität und Tumormutationslast angegeben.

Die Testergebnisse werden in einem interpretativen Bericht mitgeteilt. Wird in einem der Gene eine klinisch bedeutsame Veränderung festgestellt, gibt der Bericht nicht nur das Gen und die Veränderung an, sondern auch den relevanten wissenschaftlichen Hintergrund im Kontext des Tumors des Patienten.

Tabelle 1. Gene mit vollständigen kodierenden Exonbereichen, für die Substitutionen, Indels und Kopienzahlvariationen mit dem F1CDx nachgewiesen werden können

<i>ABL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>EPHA3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MCL1</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>PMS2</i>	<i>RNF43</i>	<i>TET2</i>
<i>ACVR1B</i>	<i>BRCA1</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>EPHB1</i>	<i>FH</i>	<i>INPP4B</i>	<i>MDM2</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>POLD1</i>	<i>ROS1</i>	<i>TGFBR2</i>
<i>AKT1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>EPHB4</i>	<i>FLCN</i>	<i>IRF2</i>	<i>MDM4</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>POLE</i>	<i>RPTOR</i>	<i>TIPARP</i>
<i>AKT2</i>	<i>BRD4</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>ERBB2</i>	<i>FLT1</i>	<i>IRF4</i>	<i>MED12</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>PPARG</i>	<i>SDHA</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>AKT3</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>ERBB3</i>	<i>FLT3</i>	<i>IRS2</i>	<i>MEF2B</i>	<i>NPM1</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>SDHB</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>ALK</i>	<i>BTG1</i>	<i>CEBPA</i>	<i>ERBB4</i>	<i>FOXL2</i>	<i>JAK1</i>	<i>MEN1</i>	<i>NRAS</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>SDHC</i>	<i>TP53</i>
<i>ALOX12B</i>	<i>BTG2</i>	<i>CHEK1</i>	<i>ERCC4</i>	<i>FUBP1</i>	<i>JAK2</i>	<i>MERTK</i>	<i>NT5C2</i>	<i>PRDM1</i>	<i>SDHD</i>	<i>TSC1</i>
<i>AMER1</i>	<i>BTK</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ERG</i>	<i>GABRA6</i>	<i>JAK3</i>	<i>MET</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>SETD2</i>	<i>TSC2</i>
<i>APC</i>	<i>C11orf30</i>	<i>CIC</i>	<i>ERRF11</i>	<i>GATA3</i>	<i>JUN</i>	<i>MITF</i>	<i>NTRK2</i>	<i>PRKCI</i>	<i>SF3B1</i>	<i>TYRO3</i>
<i>AR</i>	<i>CALR</i>	<i>CREBBP</i>	<i>ESR1</i>	<i>GATA4</i>	<i>KDM5A</i>	<i>MKNK1</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PTCH1</i>	<i>SGK1</i>	<i>U2AF1</i>
<i>ARAF</i>	<i>CARD11</i>	<i>CRKL</i>	<i>EZH2</i>	<i>GATA6</i>	<i>KDM5C</i>	<i>MLH1</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PTEN</i>	<i>SMAD2</i>	<i>VEGFA</i>
<i>ARFRP1</i>	<i>CASP8</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FAM46C</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>KDM6A</i>	<i>MPL</i>	<i>PALB2</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SMAD4</i>	<i>VHL</i>
<i>ARID1A</i>	<i>CBFB</i>	<i>CSF3R</i>	<i>FANCA</i>	<i>GNA11</i>	<i>KDR</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PARK2</i>	<i>PTPRO</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>WHSC1</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CBL</i>	<i>CTCF</i>	<i>FANCC</i>	<i>GNA13</i>	<i>KEAP1</i>	<i>MSH2</i>	<i>PARP1</i>	<i>QKI</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>WHSC1L1</i>
<i>ATM</i>	<i>CCND1</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>FANCG</i>	<i>GNAQ</i>	<i>KEL</i>	<i>MSH3</i>	<i>PARP2</i>	<i>RAC1</i>	<i>SMO</i>	<i>WT1</i>
<i>ATR</i>	<i>CCND2</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FANCL</i>	<i>GNAS</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH6</i>	<i>PARP3</i>	<i>RAD21</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>XPO1</i>
<i>ATRX</i>	<i>CCND3</i>	<i>CUL3</i>	<i>FAS</i>	<i>GRM3</i>	<i>KLHL6</i>	<i>MST1R</i>	<i>PAX5</i>	<i>RAD51</i>	<i>SOCS1</i>	<i>XRCC2</i>
<i>AURKA</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CUL4A</i>	<i>FBXW7</i>	<i>GSK3B</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>MTAP</i>	<i>PBRM1</i>	<i>RAD51B</i>	<i>SOX2</i>	<i>ZNF217</i>
<i>AURKB</i>	<i>CD22</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FGF10</i>	<i>H3F3A</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>MTOR</i>	<i>PDCD1</i>	<i>RAD51C</i>	<i>SOX9</i>	<i>ZNF703</i>
<i>AXIN1</i>	<i>CD274</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>FGF12</i>	<i>HDAC1</i>	<i>KRAS</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>RAD51D</i>	<i>SPEN</i>	
<i>AXL</i>	<i>CD70</i>	<i>DAXX</i>	<i>FGF14</i>	<i>HGF</i>	<i>LTK</i>	<i>MYC</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAD52</i>	<i>SPOP</i>	
<i>BAP1</i>	<i>CD79A</i>	<i>DDR1</i>	<i>FGF19</i>	<i>HNF1A</i>	<i>LYN</i>	<i>MYCL</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>RAD54L</i>	<i>SRC</i>	
<i>BARD1</i>	<i>CD79B</i>	<i>DDR2</i>	<i>FGF23</i>	<i>HRAS</i>	<i>MAF</i>	<i>MYCN</i>	<i>PDK1</i>	<i>RAF1</i>	<i>STAG2</i>	
<i>BCL2</i>	<i>CDC73</i>	<i>DIS3</i>	<i>FGF3</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MYD88</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>RARA</i>	<i>STAT3</i>	
<i>BCL2L1</i>	<i>CDH1</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>FGF4</i>	<i>ID3</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>NBN</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>RB1</i>	<i>STK11</i>	
<i>BCL2L2</i>	<i>CDK12</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FGF6</i>	<i>IDH1</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>NF1</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RBM10</i>	<i>SUFU</i>	
<i>BCL6</i>	<i>CDK4</i>	<i>EED</i>	<i>FGFR1</i>	<i>IDH2</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>NF2</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>REL</i>	<i>SYK</i>	
<i>BCOR</i>	<i>CDK6</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>IGF1R</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RET</i>	<i>TBX3</i>	
<i>BCORL1</i>	<i>CDK8</i>	<i>EP300</i>	<i>FGFR3</i>	<i>IKBKE</i>	<i>MAPK1</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>PIM1</i>	<i>RICTOR</i>	<i>TEK</i>	

Tabelle 2. Gene mit ausgewählten Intronbereichen zum Nachweis von Genrekombinationen, Promotorregion und ncRNA-Gen.

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

1.3. IVD-Produktklassifizierung

F1CDx wurde gemäss Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IVD) als selbsterklärtes In-vitro-Diagnostikum eingestuft; es ist nicht in Anhang II der IVD-Richtlinie aufgeführt und ist kein Produkt zur Eigenanwendung.

F1CDx 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-00106

1.5. Produktionsanlagen

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

FMI Germany GmbH
Nonnenwald 2, Gebäude 433
82377 Penzberg
Deutschland



QARAD bvba
Cipalstraat 3, 2440 Geel, Belgien



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