



FOUNDATIONONE® CDx

REPORT
EUROPEO

Comprehensive Genomic Profiling per un trattamento personalizzato^{1,2}

**Un servizio di Comprehensive Genomic
Profiling (CGP), certificato, su tessuto,
per tutti i tumori.^{1,2}**

CDx, companion diagnostic.



FOUNDATION
MEDICINE®



FoundationOne®CDx:

Il Comprehensive Genomic Profiling offre nuove possibilità di trattamento per i pazienti*³⁻⁹

Ampia analisi del genoma tumorale per identificare alterazioni clinicamente rilevanti^{3,4}

Analizza
324
geni correlati
al tumore³

Valuta le quattro principali classi
di alterazioni genomiche^{3,4}



Sostituzioni di basi



Inserzioni e delezioni



Alterazioni del
numero di copie



Riarrangiamenti

Rileva TMB e MSI, la cui valutazione può permettere di identificare i
pazienti che possono aver maggior beneficio dall'immunoterapia^{1,3}



Tumour mutational
burden

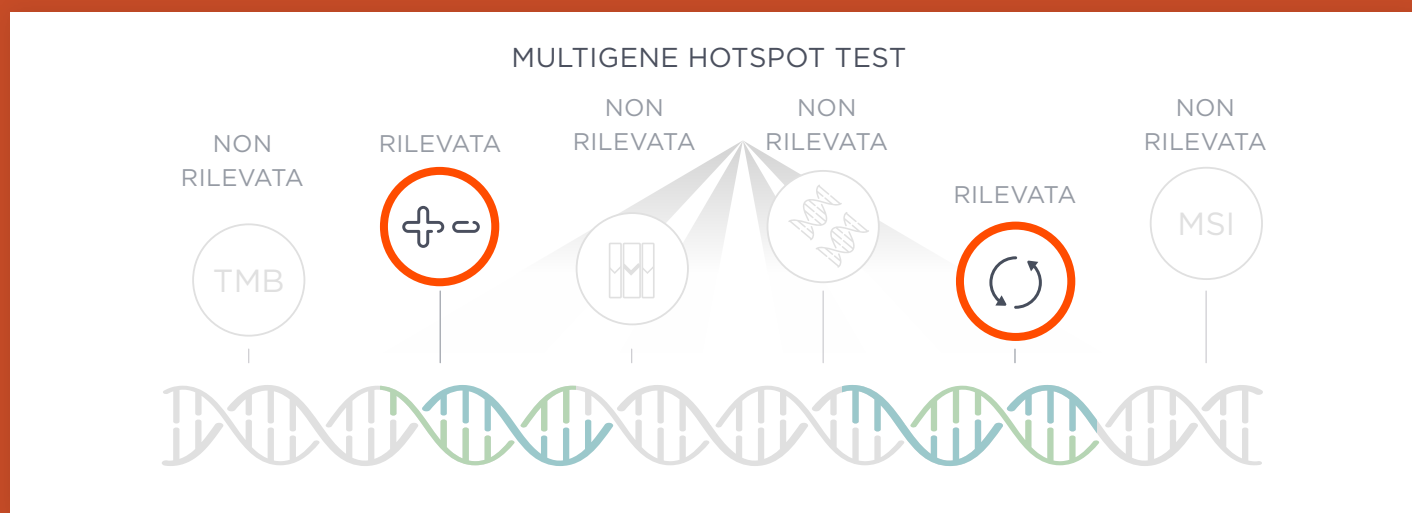


Microsatellite
instability

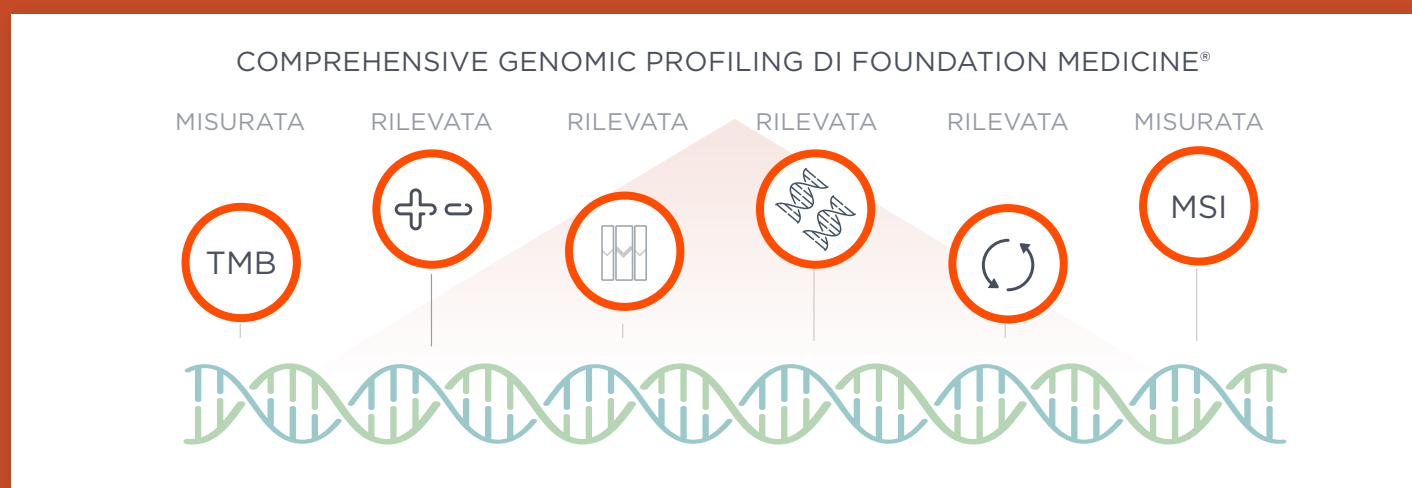
L'approccio Comprehensive Genomic Profiling di Foundation Medicine® massimizza l'utilità clinica di NGS^{3,4}

Non tutte le piattaforme Next Generation Sequencing (NGS) analizzano il genoma ampiamente per rilevare tutti i tipi di alterazioni.^{5,8,10-11}

L'analisi "multigene hotspot" sequenzia regioni specifiche di un gene, per questo molte alterazioni genetiche non sono rilevate.⁵



Il Comprehensive Genomic Profiling di **Foundation Medicine®** utilizza la tecnica di Next Generation Sequencing per rilevare le **quattro principali classi di alterazioni genomiche** così come i biomarcatori che aiutano a predire la risposta all'immunoterapia.^{3,4,11-15}



TMB
TUMOUR
MUTATIONAL
BURDEN

+/-
INSERZIONI
E DELEZIONI

SOSTITUZIONI
DI BASI

RIARRANGIAMENTI
GENICI

ALTERAZIONI DEL
NUMERO DI COPIE

MSI
MICROSATELLITE
INSTABILITY



Come viene realizzato il servizio



Figura 1 da rif.4.

Tipologia di campioni

- Campioni biotici fissati in formalina e inclusi in paraffina
- Campioni chirurgici

Punti rilevanti del processo di laboratorio

- Il DNA (≥ 50 ng) viene frammentato con gli ultrasuoni
- I frammenti del DNA immobilizzati vengono copiati > 500 volte

Punti rilevanti del metodo analitico

- Sensitività alle varianti presenti con qualsiasi frequenza dell'allele mutante

Approccio per il report

- Per ciascuna alterazione rilevata vengono forniti una breve sintesi della letteratura biomedica e gli studi clinici in corso

FoundationOne CDx:

Supporto decisionale al trattamento personalizzato^{1,2}

324
GENI
TMB+MSI

324 geni, TMB e MSI in un solo test

» Analizza le quattro principali classi di alterazioni genomiche in 324 geni correlati al tumore^{3,4}

» Rileva TMB e MSI⁵



Ampiamente validato

» Servizio di *Comprehensive Genomic Profiling* validato analiticamente e clinicamente, approvato dalla FDA^{1,14}

» Workflow analizzato e approvato dalla FDA³

» Oltre 120 volte più campioni di una normale validazione^{16,17}



Supporta le decisioni cliniche

» Report chiaro e dettagliato¹⁸

» Fornisce informazioni sul profilo genomico del paziente, le terapie personalizzate associate, le immunoterapie e gli studi clinici rilevanti¹⁸



Un unico test che permette di risparmiare tessuto e tempo

» Fornisce immediatamente tutte le informazioni in un unico test, permettendo di risparmiare tessuto e tempo rispetto ai test sequenziali di marcatori individuali³⁻⁵

» Risultati in 14 giorni lavorativi

FoundationOne® CDx:

Servizio di Comprehensive Genomic Profiling validato analiticamente e clinicamente approvato dalla FDA^{*1,16}

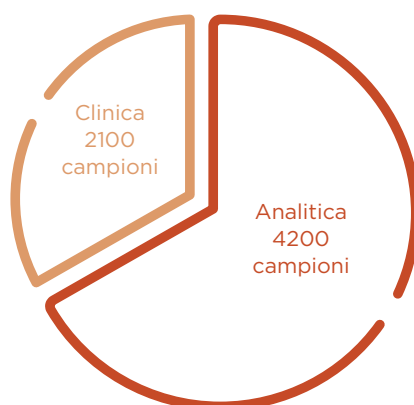
Workflow analizzato e approvato dalla FDA³



Oltre 120 volte più campioni di una normale validazione^{16,17}

Numero di campioni normalmente utilizzati per la validazione di un test di laboratorio[†]

50 campioni



Numero di campioni per la validazione di FoundationOne CDx[†]

6300 campioni

Oltre la validazione analitica



Validazione analitica

Cosa significa?

Capacità di rilevare e misurare la presenza di biomarcatori di interesse, in maniera accurata, riproducibile e affidabile^{19,20}

Esempio di FoundationOne CDx per il gene EGFR in NSCLC

Validato analiticamente per identificare alterazioni nell'intera regione codificante del gene EGFR³



Validazione clinica

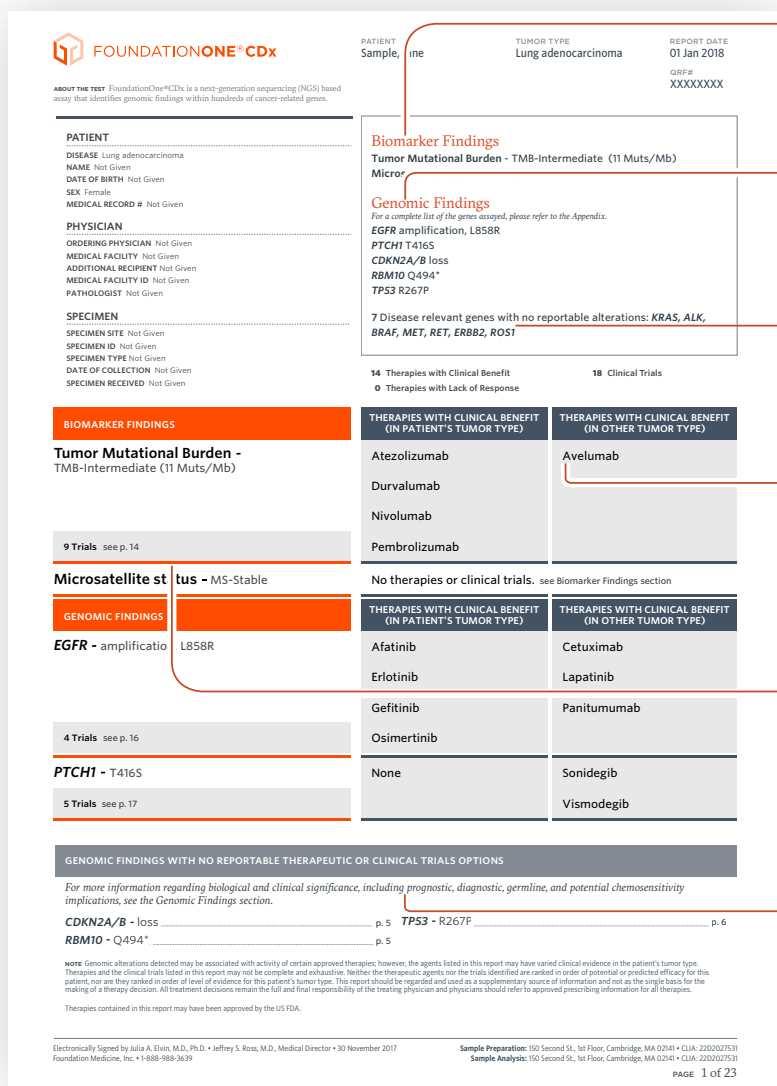
Capacità di suddividere una popolazione in gruppi sulla base dei risultati, come per esempio la risposta alla terapia^{19,20}

Validato clinicamente per identificare alterazioni specifiche e terapie approvate; per esempio identificare quei pazienti per i quali sono indicate le terapie TKI dell'EGFR^{1,3}

^{*}Secondo l'indicazione dello Stato di New York. [†]I numeri sono approssimati e includono campioni e linee cellulari.
FDA: US Food and Drug Administration. NSCLC: carcinoma polmonare non a cellule piccole. TKI: Inibitori della tirosin chinasi.

FoundationOne® CDx:

Il report EU include le terapie approvate a supporto della decisione clinica¹⁸



FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT Sample, line TUMOR TYPE Lung adenocarcinoma REPORT DATE 01 Jan 2018 QR# XXXXXXXX

ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic findings within hundreds of cancer-related genes.

PATIENT
DISEASE Lung adenocarcinoma
NAME Not Given
DATE OF BIRTH Not Given
SEX Female
MEDICAL RECORD # Not Given

PHYSICIAN
ORDERING PHYSICIAN Not Given
MEDICAL FACILITY Not Given
ADDITIONAL RECIPIENT Not Given
MEDICAL FACILITY ID Not Given
PATHOLOGIST Not Given

SPECIMEN
SPECIMEN SITE Not Given
SPECIMEN ID Not Given
SPECIMEN TYPE Not Given
DATE OF COLLECTION Not Given
SPECIMEN RECEIVED Not Given

Biomarker Findings
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)
MicroR

Genomic Findings
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.
EGFR amplification, L858R
PTCH1 T416S
CDKN2A/B loss
RBM10 Q494*
TP53 R267P

7 Disease relevant genes with no reportable alterations: KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1

14 Therapies with Clinical Benefit 18 Clinical Trials
0 Therapies with Lack of Response

BIOMARKER FINDINGS
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)
9 Trials see p. 14

Microsatellite status - MS-Stable

GENOMIC FINDINGS
EGFR - amplification L858R
4 Trials see p. 16
PTCH1 - T416S
5 Trials see p. 17

GENOMIC FINDINGS WITH NO REPORTABLE THERAPEUTIC OR CLINICAL TRIALS OPTIONS
For more information regarding biological and clinical significance, including prognostic, diagnostic, germline, and potential chemosensitivity implications, see the Genomic Findings section.
CDKN2A/B - loss p. 5 TP53 - R267P p. 6
RBM10 - Q494* p. 5

NOTE: Genomic alterations detected may be associated with activity of certain approved therapies; however, the agents listed in this report may have varied clinical evidence in the patient's tumor type. Therapies and the clinical trials listed in this report may not be complete and exhaustive. Neither the therapeutic agents nor the trials identified are ranked in order of potential or predicted efficacy for this patient, nor are they ranked in order of level of evidence for this patient's tumor type. This report should be regarded and used as a supplementary source of information and not as the single basis for the making of a therapy decision. All treatment decisions remain the full and final responsibility of the treating physician and physicians should refer to approved prescribing information for all therapies. Therapies contained in this report may have been approved by the US FDA.

Electronically Signed by Julia A. Elvin, M.D., Ph.D. • Jeffrey S. Ross, M.D., Medical Director • 30 November 2017
Foundation Medicine, Inc. • 1-888-988-3639
Sample Preparation: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027531
Sample Analysis: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027531
PAGE 1 of 23

1. Firma genomica

Status TMB e MSI, che può prevedere la risposta all'immunoterapia

2. Alterazioni geniche

Alterazioni clinicamente rilevanti di 324 geni correlati al tumore

3. Risultati negativi pertinenti

Segnala anomalie importanti che non sono presenti

4. Terapie con benefici clinici

Le terapie autorizzate in UE[†] per la firma genomica e le alterazioni geniche del paziente

5. Studi clinici

Studi clinici rilevanti per il quale il paziente può essere eleggibile, in base al profilo genomico e la posizione geografica

6. Alterazioni genomiche senza opzioni riportabili

Per aiutarti a escludere i parametri incerti e a determinare la strategia più appropriata

Bibliografia

- FoundationOne®CDx autorizzazione FDA 2017. Disponibile su: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Consultato nell'agosto 2018).
- FoundationOne®CDx autorizzazione FDA 2018. Disponibile su: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm> (Consultato nell'agosto 2018).
- FoundationOne®CDx specifiche tecniche: Disponibili su: www.rochefoundationmedicine.com/flcdxtech.
- Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023-1031.
- Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 3631-3639.
- Rankin A et al. Oncologist 2016; 21: 1306-1314.
- Ross JS et al. Cancer 2016; 122: 2654-2662.
- Suh JH et al. Oncologist 2016; 21: 684-691.
- Hirshfield KM et al. Oncologist 2016; 21: 1315-1325.
- Schrock AB et al. Clin Cancer Res 2016; 22:3281-3285.
- Rozenblum AB et al. J Thorac Oncol 2017; 2:258-268.
- Chalmers ZR et al. Genome Med 2017; 9:34.
- He J et al. Blood 2016; 24:3004-3014.
- FoundationACT specifiche tecniche e test overview: Disponibile su: <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-act> (Consultato nel dicembre 2017).
- FoundationOne Heme: specifiche tecniche e test overview: Disponibile su: <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-heme> (Consultato nel dicembre 2017).
- FoundationOne®CDx clinical validation, 2017. Available at: <http://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx> (Consultato nell'agosto 2018).
- Next Generation Sequencing (NGS) guidelines for somatic genetic variant detection, 2015. Available at: https://www.wadsworth.org/sites/default/files/WebDoc/1300145166/NextGenSeq_ONCO_Guidelines.pdf (Consultato nell'agosto 2018).
- FoundationOne®CDx esempio di report, 2018. Disponibile su: www.rochefoundationmedicine.com/reporting.
- Merker JD et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 1631-1641.
- Scheerens H, et al. Clin Transl Sci. 2017; 10: 84-92.

Nuove opportunità con un solo prelievo di sangue

FoundationOne® Liquid
Un servizio di Comprehensive
Genomic Profiling (CGP) su
biopsia liquida per tumori
solidi¹⁻³



FoundationOne®Liquid:

un approccio complementare a FoundationOne®CDx
per rilevare informazioni genomiche che offrono nuove
possibilità di trattamento per i pazienti^{1,2}

Include informazioni relative a Microsatellite Instability¹



FOUNDATIONONE®CDx



FOUNDATIONONE®LIQUID

Indicato per tutti i tumori solidi ^{1,4}		
Tipologia di campione ^{3,5}	Tessuto FFPE	2 provette di sangue intero periferico
Identifica le 4 principali classi di alterazioni genomiche* con sensibilità e specificità elevate ^{1,2,4,6,7}		
Basato su tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) ^{1,4}		
Gene panel ^{1,4}	324 geni correlati al tumore	70 geni correlati al tumore
Rileva Tumour Mutational Burden (TMB) ⁴		In fase di sviluppo
Rileva MSI ^{1,4}		Riporta status di elevata MSI
Validazione pubblicata ^{2,6}	Su: <i>Nature</i> 2016	Su: <i>Journal of Molecular Diagnostics</i> 2018
Concordanza ^{†8-10}	Elevata concordanza nelle diverse tipologie di tumore	
Risultati in 14 giorni lavorativi dalla ricezione del campione ^{1,4}		
Report chiaro e dettagliato, che include i risultati dei precedenti servizi di Foundation Medicine® e offre supporto alla decisione clinica ^{1,4}		

*Sostituzioni di basi, inserzioni e delezioni, alterazioni del numero di copie e riarrangiamenti genici.

†Dati basati su FoundationACT®, biopsia liquida di prima generazione.

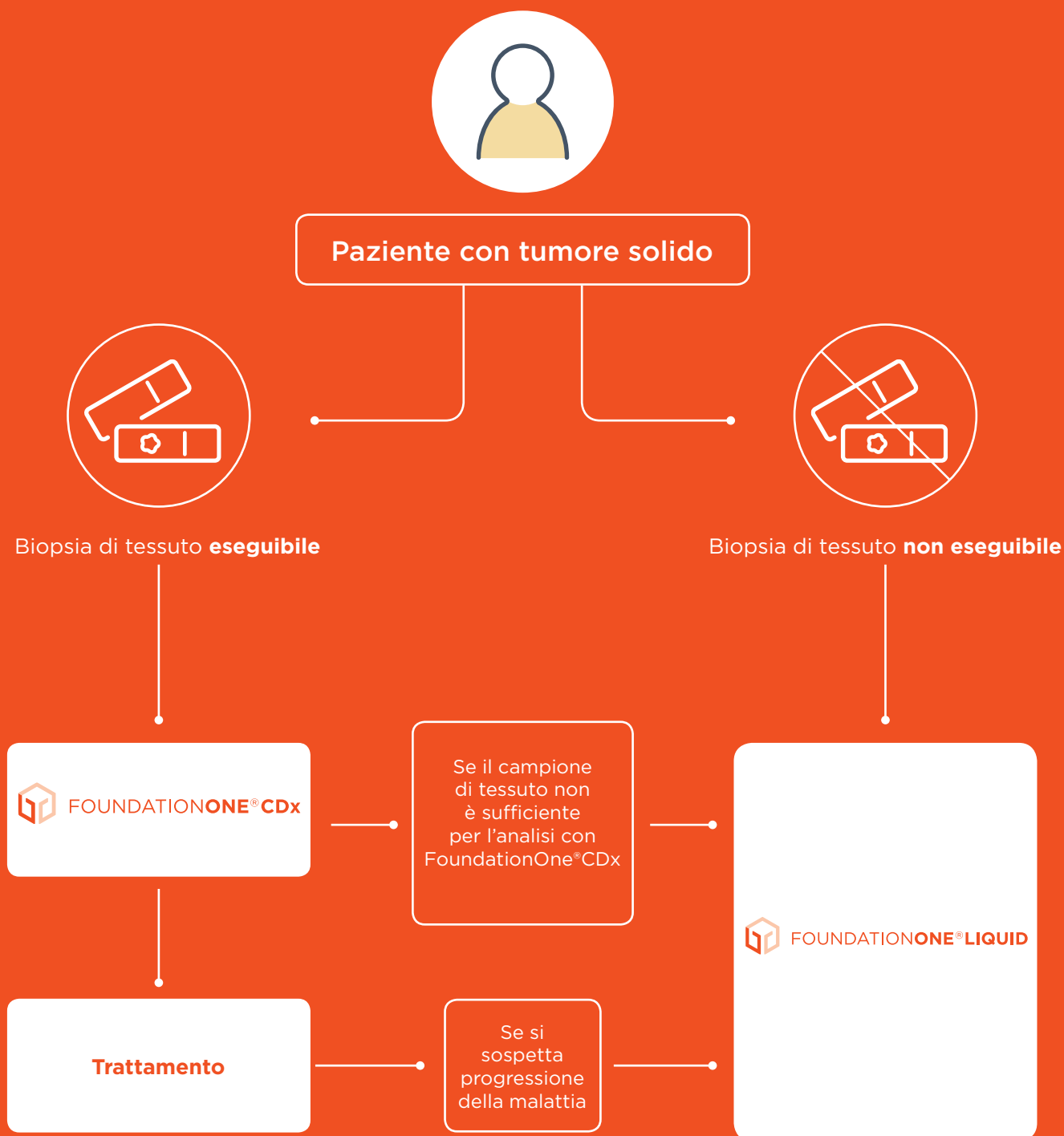
FFPE, campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina.

FoundationOne®Liquid:

consente di estendere i benefici del Comprehensive Genomic Profiling a più condizioni cliniche^{1,2}

Utilizzare FoundationOne®CDx per il Comprehensive Genomic Profiling quando il tessuto è disponibile. L'uso di FoundationOne®Liquid è indicato quando:^{1,2}

1. non è possibile eseguire biopsia del tessuto;
2. la quantità di campione di tessuto non è sufficiente;
3. si sospetta progressione del tumore.



FoundationOne®Liquid: alcune applicazioni cliniche osservate in casi clinici reali^{11,12}

Paziente 1: l'uso di FoundationOne®Liquid completa FoundationOne®CDx nella rilevazione di resistenza acquisita.¹¹



Diagnosi iniziale

Donna, 66 anni, con adenocarcinoma polmonare metastatico.
FoundationOne®CDx ha identificato le mutazioni di EGFR L858R e E709K.



Trattamento e progressione

La paziente riceve afatinib e cetuximab durante uno studio clinico.
Progressione dopo 10 mesi di malattia stabile.



FoundationOne®Liquid

Ha identificato la mutazione acquisita FGFR3-TACC3, un meccanismo di resistenza alla terapia mirata di EGFR.



Outcome

Paziente sottoposta a trattamento con carboplatino-taxolo.

Paziente 2: FoundationOne®Liquid presenta un risultato concordante con FoundationOne®CDx e identifica alterazioni non individuate con il test IHC iniziale.^{†12}



Diagnosi iniziale

Donna, 62 anni, con tumore coloretale metastatico.
Lesione primaria nel colon, nodulo vaginale, noduli epatici metastatici e linfonodi mesenterici.



Test IHC

Il test iniziale IHC su biopsia di tessuto vaginale è risultato ALK-negativo.
Il test successivo IHC è positivo per ALK, suggerendo una falsa negatività del risultato iniziale.



FoundationOne®CDx e FoundationOne®Liquid

FoundationOne®CDx è stato eseguito a partire da biopsia di tessuto vaginale.
La biopsia di tessuto e il ctDNA hanno entrambi identificato la stessa fusione STRN-ALK.



Outcome

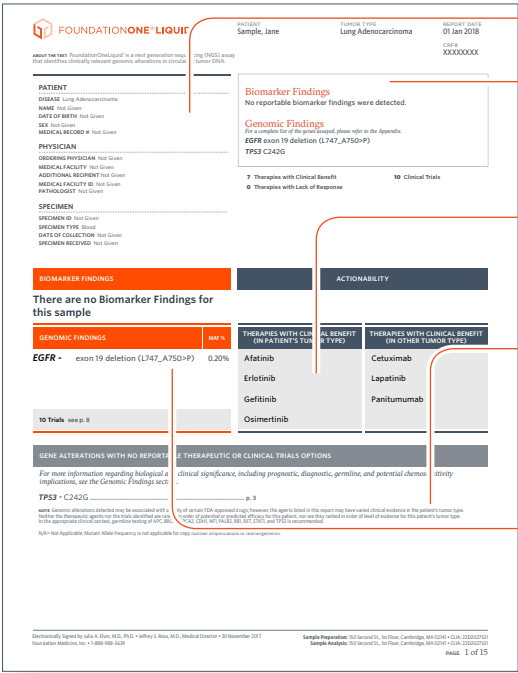
Paziente sottoposta a trattamento con mFOLFOX-6 e bevacizumab come terapia di prima linea, in parte a causa della limitata disponibilità di studi clinici per inibitore ALK per i quali la paziente avrebbe potuto essere eleggibile alla presentazione.

[†]Il test successivo IHC è positivo per ALK, suggerendo che il risultato iniziale IHC fosse un falso negativo.

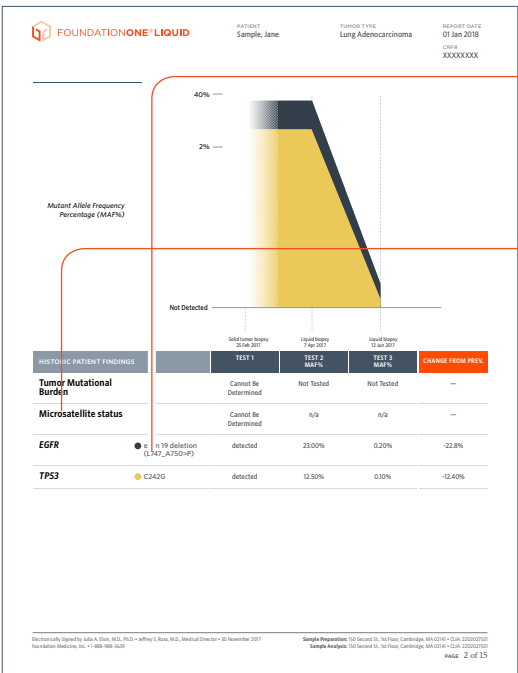
IHC, immunistochemica; ctDNA, circulating tumour DNA; mFOLFOX-6 (FOLFOX-6 modificato): leucovorina, fluorouracile e oxaliplatino.

FoundationOne®Liquid:

il report chiaro e dettagliato rileva informazioni genomiche che supportano la decisione clinica¹³

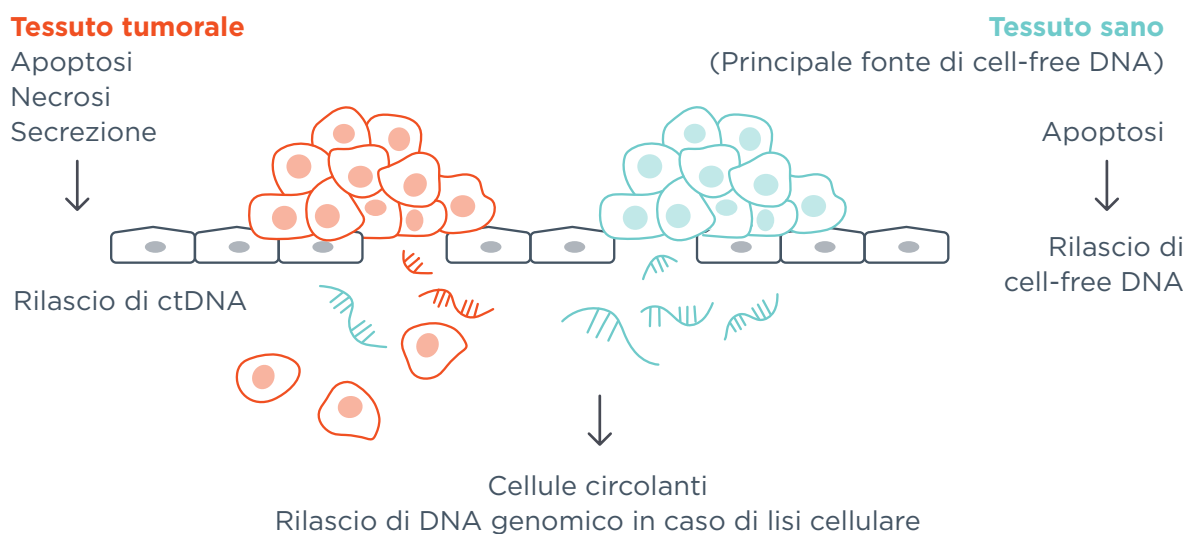


1. Paziente e dettagli sul campione
2. Alterazioni genomiche identificate, numero di terapie e di studi clinici
3. Terapie mirate clinicamente rilevanti e studi clinici per ciascuna alterazione, a supporto della strategia di trattamento
4. Alterazioni genomiche senza opzioni terapeutiche o studi clinici riportabili
5. Percentuale della frequenza di allele mutante (MAF %) per sostituzioni di basi, inserzioni e delezioni



6. Integra risultati ottenuti da precedenti servizi di Foundation Medicine® per fornire una visione integrata dell'evoluzione del tumore
7. Identifica MSI (Microsatellite Instability)

FoundationOne®Liquid:
utilizza la tecnologia Next Generation Sequencing (NGS)
basata su Hybrid Capture per analizzare circulating
tumour DNA (ctDNA)^{1,2}



**Il sangue contiene cell-free DNA circolante, rilasciato
dal tessuto sano e dal tessuto tumorale (ctDNA)**



Il ctDNA è altamente frammentato e in quantità molto basse, e varia in modo considerevole tra i pazienti e tra le diverse tipologie di tumore¹⁴



FoundationOne®Liquid utilizza tecniche avanzate di estrazione di ctDNA per identificare in modo accurato frammenti unici di ctDNA a partire da un solo prelievo di sangue



FoundationOne®Liquid si avvale della tecnologia NGS, combinata con algoritmi computazionali brevettati, per identificare in modo accurato le 4 principali classi di alterazioni genomiche* con sensibilità e specificità elevate

*Sostituzioni di basi, inserzioni e delezioni, alterazioni del numero di copie e riarrangiamenti genici.

FoundationOne®Liquid:

elevata concordanza con FoundationOne®CDx,
il servizio di Comprehensive Genomic Profiling
di Foundation Medicine® basato su tessuto^{*8-10}

- Validato in un ampio range di tumori solidi²
- In diversi studi su tumori a polmone, mammella e gastrointestinali, una ampia percentuale di alterazioni identificate nel tessuto tumorale è stata rilevata anche con ctDNA^{†8-10}



Polmone

78%



Mammella

89%



Gastrointestinale

>90%

L'alta specificità di FoundationOne®Liquid garantisce risultati accurati per tutti i 70 geni analizzati^{1,2,7}

Gene list: intere sequenze codificanti, per l'identificazione di sostituzioni di basi, inserzioni/delezioni e alterazioni del numero di copie

APC	AR	ATM	BRCA1	BRCA2	CCND1	CD274 (PD-I1)	CDH1	CDK4
CDK6	CDK12	CDKN2A	CHEK2	CRKL	EGFR	ERBB2	ERRF1	FGFR1
FGFR2	FOXL2	KRAS	MDM2	MET	MYC	MYCN	NF1	PALB2
PDCD1LG2 (PD-L2)	PTEN	PTPN11	RB1	SMO	STK11	TP53	VEGFA	

Gene list: sequenze esoniche selezionate, per l'identificazione di sostituzioni di basi, inserzioni/delezioni e alterazioni del numero di copie

ABL1 Exons 4-9	AKT1 Exon 3	ALK Exons 20-29	ARAF Exons 4, 5, 7, 11, 13, 15, 16	BRAF Exons 11-18	BTK Exons 2, 15	CTNNB1 Exon 3	DDR2 Exons 5, 17, 18	ESR1 Exons 4-8
EZH2 Exons 4, 16, 18	FGFR3 Exons 7, 9, 14	FLT3 Exons 14, 15, 20	GNA11 Exons 4, 5	GNAQ Exons 4, 5	GNAS Exon 1, 8	HRAS Exons 2, 3	IDH1 Exon 4	IDH2 Exon 4
JAK2 Exon 14	JAK3 Exons 5, 11-13, 15, 16	KIT Exons 8, 9, 11-13, 17	MAP2K1 (MEK1) Exons 2, 3	MAP2K2 (MEK2) Exons 2-4, 6, 7	MPL Exon 10	MTOR Exons 19, 30, 39, 40, 43-45, 47, 48, 53, 56	MYD88 Exon 4	NPM1 Exons 4-6, 8, 10
NRAS Exons 2, 3	PDGFRA Exons 12, 18	PDGFRB Exons 12-21, 23	PIK3CA Exons 2, 3, 5-8, 10, 14, 19, 21	RAF1 Exons 3-7, 10, 14, 15, 17	RET Exons 11, 13-16	ROS1 Exons 36-38, 40	TERT (Promoter only)	

Gene list: per l'identificazione di riarrangiamenti selezionati

ALK	EGFR	FGFR2	FGFR3	PDGFRA	RET	ROS1
-----	------	-------	-------	--------	-----	------

Saggi ulteriori: per l'identificazione di biomarker tumorali selezionati

Microsatellite Instability (MSI)

*Dati basati su FoundationACT®, biopsia liquida di prima generazione.

†La concordanza riflette le alterazioni identificate nel campione di tessuto solido individuate anche nel ctDNA in pazienti con ctDNA rilevabile. Questi valori non includono le alterazioni del numero di copie (CNA).

FoundationOne®Liquid:

un servizio semplice e pratico, che offre l'opportunità a più pazienti di usufruire del Comprehensive Genomic Profiling^{1,2}



Completa FoundationOne®CDx

- » Quando la biopsia di tessuto è non eseguibile/insufficiente per il test²
- » In caso di progressione della malattia²



Unico prelievo di sangue

- » 2 campioni da 8,5 mL di sangue intero periferico³



70 geni tumorali ed elevata MSI

- » Identifica le 4 principali classi di alterazioni genomiche* in 70 geni tumorali e riporta status di elevata MSI¹



Report chiaro e dettagliato

- » Integra i risultati ottenuti da precedenti test di Foundation Medicine^{®1,13}
- » Offre supporto alle decisioni cliniche^{1,2}
- » Risultati disponibili entro 14 giorni lavorativi dalla ricezione del campione¹

Nuove opportunità con un solo prelievo di sangue^{1,2}

Bibliografia

1. FoundationOne®Liquid specifiche tecniche.
2. Clark TA et al. J Mol Diagn 2018; 20 (5): 686-702.
3. FoundationOne®Liquid specimen instructions.
4. FoundationOne®CDx specifiche tecniche. Disponibili su: www.rochefoundationmedicine.com/flcdxtech.
5. FoundationOne®CDx specimen instructions. Disponibili su: assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6ms70iIT5PaQgGiMWue2MAM/52d91048be64b72e73ffa0c1cab043c0/F1CDx_Specimen_Instructions.pdf (Consultato nel novembre 2018).
6. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023-31.
7. FoundationACT® validazione analitica - White Paper, 2016. Disponibile su: info.foundationmedicine.com/hubfs/New%20Corporate%20Site%20Documents/FoundationACT_AVWhitePaper.pdf (Consultato nel giugno 2018).
8. Dagogo-Jack I et al. Presentato a: ASCO 2017; Chicago (IL), USA: Poster 9025.
9. Chung JH et al. Ann Oncol 2017; 28: 2866-73.
10. Schrock AB et al. Clin Cancer Res 2018; 24: 1881-90.
11. Allen JM et al. Clin Lung Cancer 2017; 18: e219-e222.
12. Lai AZ et al. Oncologist 2017; 22: 774-79.
13. FoundationACT® esempio di Report, 2018.
14. Krishnamurthy N et al. J Clin Med 2017; 6 (1): 3.

*Sostituzioni di basi, inserzioni e delezioni, alterazioni del numero di copie e riarrangiamenti genici.