

TruSight™ Oncology Comprehensive (EU)

Solução para diagnóstico
in vitro (DIV) em kit com
marcação CE para CGP
(comprehensive genomic
profiling, determinação do
perfil genômico abrangente)

- Detecte biomarcadores práticos em >28 tipos de tumores sólidos usando biópsias mínimas de pacientes.
- Avalie biomarcadores atuais e emergentes provenientes de diretrizes da prática clínica, rótulos de medicamentos e estudos clínicos simultaneamente.
- Forneça um relatório clinicamente relevante e de fácil leitura que possa ajudar a informar as decisões terapêuticas em 4 a 5 dias.
- Torne-se um profissional de saúde de precisão ao oferecer testes de CGP na sua instituição.

illumina®

Revolução no diagnóstico de câncer

A determinação do perfil genômico abrangente (CGP) está mudando a face do diagnóstico de câncer. À medida que o número de biomarcadores práticos, terapias aprovadas e estudos clínicos de investigação aumenta, os testes de biomarcadores únicos e painéis de hotspot direcionados não conseguem acompanhar o ritmo, aumentando a probabilidade de perda de informações essenciais. Além disso, esses métodos não detectam determinadas assinaturas de resposta a imunoterapias atuais ou emergentes, como a TMB (tumor mutational burden, carga mutacional tumoral). Uma opção para enfrentar os desafios de uma lista cada vez maior de terapias e biomarcadores potenciais é a CGP baseada em sequenciamento de última geração (NGS, next-generation sequencing). Em um único teste, a CGP fornece uma visão abrangente da genética de um tumor, capturando informações sobre centenas de biomarcadores, e informa resultados clinicamente práticos que podem levar a esquemas terapêuticos molecularmente correspondentes e a melhores desfechos para os pacientes.¹⁻⁶

A oferta de um teste de CGP interno oferece vários benefícios, incluindo a capacidade de manutenção do controle sobre a biópsia e os dados dos pacientes, capacitando você ainda mais como profissional de medicina de precisão e aumentando sua participação no atendimento aos pacientes. Dito isso, a CGP pode ser um empreendimento complexo quando implementada como um LDT (laboratory-developed test, teste desenvolvido em laboratório).

O TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) facilita essa tarefa onerosa. Como solução para DIV em kit com marcação CE validada, o TSO Comprehensive (EU) fornece um fluxo de trabalho simplificado de CGP, começando com DNA ou RNA e terminando com resultados clinicamente práticos. Todos os reagentes e pipelines de identificação de variantes são amplamente validados pela Illumina, minimizando o tempo e o esforço de verificar uma nova solução e simplificando o processo de implementação.

Sobre o TSO Comprehensive (EU)

O TSO Comprehensive (EU) é o primeiro teste de CGP em kit para diagnóstico *in vitro* (DIV) comercialmente disponível que tem conteúdo de DNA e RNA. A solução baseada em NGS analisa simultaneamente 517 genes associados ao câncer com relevância clínica conhecida em um fluxo de trabalho integrado (Figura 1, Tabelas 1 a 4). O teste inclui reagentes em kits para preparação e sequenciamento de bibliotecas e pipelines de software automatizados que identificam variantes, interpretam resultados e produzem relatórios clinicamente práticos. O sequenciamento é realizado no NextSeq™ 550Dx System para DIV com marcação CE. Usando essa solução, os laboratórios podem fornecer testes de CGP que produzem informações oportunas e confiáveis sobre biomarcadores relevantes, conforme observado na literatura primária, nas diretrizes, nos rótulos dos medicamentos e nos estudos clínicos, em menos tempo e usando menos amostras de biópsia do que os métodos iterativos atuais.

Sequenciamento e análise de dados totalmente automatizados

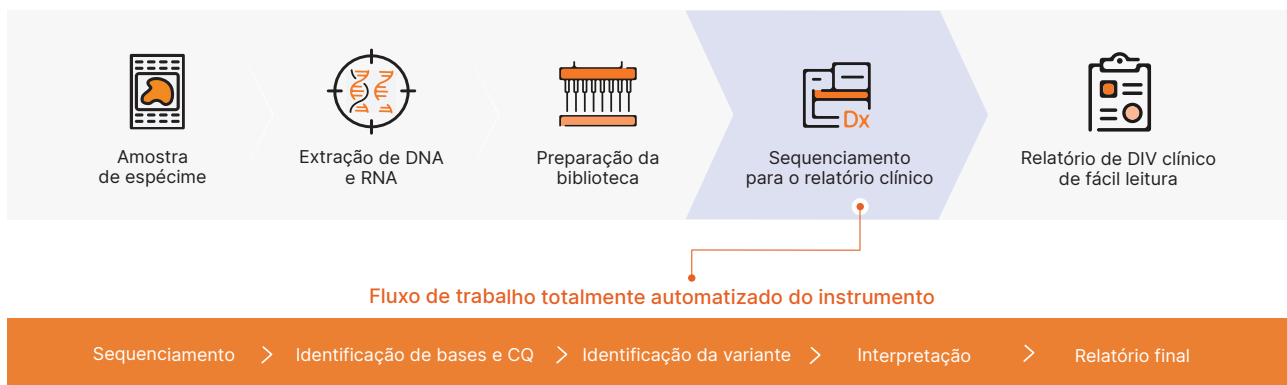


Figura 1: fluxo de trabalho do TSO Comprehensive; reúna até sete amostras de pacientes e duas amostras de controle por corrida usando o TSO Comprehensive (EU). As etapas de preparação e enriquecimento da biblioteca levam 2 dias. O fluxo de trabalho totalmente automatizado do NextSeq 550Dx System sequencia amostras; realiza a identificação de bases e CQ, identificação de variantes e interpretação, e gera um relatório clínico. Todo o fluxo de trabalho é concluído em 4 a 5 dias.

Tabela 1: visão geral do TSO Comprehensive (EU)

Recurso	Descrição ^a
Sistema de sequenciamento	NextSeq 550Dx System
Rendimento da amostra do paciente	até 7 amostras de pacientes e 2 amostras de controle (1 positiva e 1 NTC (no template control, sem controle de modelo)) por corrida do sequenciamento
Conteúdo do painel	<ul style="list-style-type: none"> • 517 genes para pequenas variantes • 23 genes para fusões • 2 genes para variantes de splicing (<i>MET</i>, <i>EGFR</i>) • 2 genes para amplificações (<i>ERBB2</i>, <i>MET</i>) • TMB e MSI
Tipos de variantes detectados	<ul style="list-style-type: none"> • Variantes de DNA: SNVs (single nucleotide variants, variantes de nucleotídeo único) MNVs (multiple nucleotide variants, variantes de múltiplos nucleotídeos), inserções, deleções, amplificações de genes • Variantes de RNA: fusões, variantes de splicing • Assinaturas genômicas complexas: TMB e MSI
Requisito de entrada de DNA	DNA genômico de 40 ng
Requisito de entrada de RNA	RNA total de 40 ng
Requisito de entrada de FFPE (Formalin-fixed paraffin-embedded, fixadas em formalina e embebidas em parafina)	Volume recomendado de tecido ≥1 mm ³ de tecido Conteúdo tumoral mínimo de 20% (por área) necessário para a detecção de mutações somáticas determinantes, conteúdo tumoral ≥30% necessário para detectar MSI elevada
N.º de lâminas de biópsia	Recomendadas cinco, no mínimo (seções de 10 µM, 20 mm ² de área de tecido cada)
Tempo total do ensaio	4 a 5 dias, do ácido nucleico ao relatório clínico
Limite de detecção	Consulte o Apêndice
Falsos positivos por tipo de variante de DNA	Amplificações do gene, 0% Pequenas variantes de DNA, 0,0001% MSI, 0% TMB, N/A
Falsos positivos por tipo de variante de RNA	Fusões de RNA, 0% Variantes de splicing de RNA, 0%

a. NTC, sem controle de modelo; N/A, não aplicável.

Determinação de perfil de biomarcador abrangente

Testes de gene único e painéis de hotspot direcionados são limitados no número de alvos que analisam e no tipo de variantes que podem detectar. A CGP com TSO Comprehensive (EU) supera essas limitações de conteúdo e analisa simultaneamente 517 genes com associações conhecidas ao câncer em >28 tipos de tumores sólidos em um único ensaio (Tabelas 2 a 4). O teste identifica vários tipos de variantes de DNA e RNA, incluindo variantes de nucleotídeo único (SNVs), variantes de nucleotídeos múltiplos (MNVs), inserções/deleções (indels), amplificações de genes, fusões e variantes de splicing (Figura 2). Além disso, o teste detecta biomarcadores emergentes de imunoterapia (como TMB⁷ e instabilidade de microssatélites (MSI)^{8 a 10}). O conteúdo fornece cobertura significativa das principais diretrizes para vários tipos de tumor e genes vinculados a estudos clínicos (Figura 3, Tabela 5). A natureza inclusiva do TSO Comprehensive (EU) maximiza a probabilidade da descoberta de um biomarcador positivo.

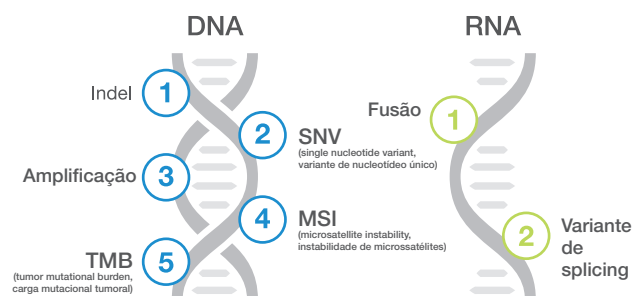


Figura 2: tipos de variantes e assinaturas genômicas detectadas pelo TSO Comprehensive (EU)

Indicações de diagnóstico complementar

A Illumina estabeleceu parcerias com várias empresas farmacêuticas para desenvolver um pipeline crescente de indicações de CDx (companion diagnostic, diagnóstico complementar). Essas informações ajudarão na identificação de pacientes que provavelmente responderão a terapias específicas. Atualmente, o TSO Comprehensive (EU) é indicado como um teste de CDx para identificar pacientes de câncer com tumores sólidos positivos para fusões de genes *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3* para tratamento com VITRAKVI® (larotrectinib), de acordo com a rotulagem terapêutica aprovada.^{11 a 13} Indicações adicionais de CDx, atualmente em desenvolvimento, serão incluídas assim que receberem as aprovações regulatórias apropriadas (Tabela 6).

Tabela 2: conteúdo de DNA incluído no TSO Comprehensive (EU)

ABL1	BRCA2	CTNNB1	EWSR1	GATA1	IDH2	MAP3K13	NOTCH3	PNRC1	RPS6KA4	STK40
ABL2	BRD4	CUL3	EZH2	GATA2	IFNGR1	MAP3K14	NOTCH4	POLD1	RPS6KB1	SUFU
ACVR1	BRIP1	CUX1	FAM123B	GATA3	IGF1	MAP3K4	NPM1	POLE	RPS6KB2	SUZ12
ACVR1B	BTG1	CXCR4	FAM175A	GATA4	IGF1R	MAPK1	NRAS	PPARG	RPTOR	SYK
AKT1	BTK	CYLD	FAM46C	GATA6	IGF2	MAPK3	NRG1	PPM1D	RUNX1	TAF1
AKT2	C11orf30	DAXX	FANCA	GEN1	IKBKE	MAX	NSD1	PPP2R1A	RUNX1T1	TBX3
AKT3	CALR	DCUN1D1	FANCC	GID4	IKZF1	MCL1	NTRK1	PPP2R2A	RYBP	TCEB1
ALK	CARD11	DDR2	FANCD2	GLI1	IL10	MDC1	NTRK2	PPP6C	SDHA	TCF3
ALOX12B	CASP8	DDX41	FANCE	GNA11	IL7R	MDM2	NTRK3	PRDM1	SDHAF2	TCF7L2
ANKRD11	CBFB	DHX15	FANCF	GNA13	INHA	MDM4	NUP93	PREX2	SDHB	TERC
ANKRD26	CBL	DICER1	FANCG	GNAQ	INHBA	MED12	NUTM1	PRKAR1A	SDHC	TERT
APC	CCND1	DIS3	FANCI	GNAS	INPP4A	MEF2B	PAK1	PRKCI	SDHD	TET1
AR	CCND2	DNAJB1	FANCL	GPR124	INPP4B	MEN1	PAK3	PRKDC	SETBP1	TET2
ARAF	CCND3	DNMT1	FAS	GPS2	INSR	MET	PAK7	PRSS8	SETD2	TFE3
ARFRP1	CCNE1	DNMT3A	FAT1	GREM1	IRF2	MGA	PALB2	PTCH1	SF3B1	TFRC
ARID1A	CD274	DNMT3B	FBXW7	GRIN2A	IRF4	MITF	PARK2	PTEN	SH2B3	TGFBR1
ARID1B	CD276	DOT1L	FGF1	GRM3	IRS1	MLH1	PARP1	PTPN11	SH2D1A	TGFBR2
ARID2	CD74	E2F3	FGF10	GSK3B	IRS2	MLL/KMT2A	PAX3	PTPRD	SHQ1	TMEM127
ARID5B	CD79A	EED	FGF14	H3F3A	JAK1	MLLT3	PAX5	PTPRS	SLIT2	TMPPRSS2
ASXL1	CD79B	EGFL7	FGF19	H3F3B	JAK2	MPL	PAX7	PTPRT	SLX4	TNFAIP3
ASXL2	CDC73	EGFR	FGF2	H3F3C	JAK3	MRE11A	PAX8	QKI	SMAD2	TNFRSF14
ATM	CDH1	EIF1AX	FGF23	HGF	JUN	MSH2	PBRM1	RAB35	SMAD3	TOP1
ATR	CDK12	EIF4A2	FGF3	HIST1H1C	KAT6A	MSH3	PDCD1	RAC1	SMAD4	TOP2A
ATRX	CDK4	EIF4E	FGF4	HIST1H2BD	KDM5A	MSH6	PDCD1LG2	RAD21	SMARCA4	TP53
AURKA	CDK6	EML4	FGF5	HIST1H3A	KDM5C	MST1	PDGFRA	RAD50	SMARCB1	TP63
AURKB	CDK8	EP300	FGF6	HIST1H3B	KDM6A	MST1R	PDGFRB	RAD51	SMARCD1	TRAF2
AXIN1	CDKN1A	EPCAM	FGF7	HIST1H3C	KDR	MTOR	PDK1	RAD51B	SMC1A	TRAF7
AXIN2	CDKN1B	EPHA3	FGF8	HIST1H3D	KEAP1	MUTYH	PDPK1	RAD51C	SMC3	TSC1
AXL	CDKN2A	EPHA5	FGF9	HIST1H3E	KEL	MYB	PGR	RAD51D	SMO	TSC2
B2M	CDKN2B	EPHA7	FGFR1	HIST1H3F	KIF5B	MYC	PHF6	RAD52	SNCAIP	TSHR
BAP1	CDKN2C	EPHB1	FGFR2	HIST1H3G	KIT	MYCL1	PHOX2B	RAD54L	SOCS1	U2AF1
BARD1	CEBPA	ERBB2	FGFR3	HIST1H3H	KLF4	MYCN	PIK3C2B	RAF1	SOX10	VEGFA
BBC3	CENPA	ERBB3	FGFR4	HIST1H3I	KLHL6	MYD88	PIK3C2G	RANBP2	SOX17	VHL
BCL10	CHD2	ERBB4	FH	HIST1H3J	KRAS	MYOD1	PIK3C3	RARA	SOX2	VTCN1
BCL2	CHD4	ERCC1	FLCN	HIST2H3A	LAMP1	NAB2	PIK3CA	RASA1	SOX9	WISP3
BCL2L1	CHEK1	ERCC2	FLI1	HIST2H3C	LATS1	NBN	PIK3CB	RB1	SPEN	WT1
BCL2L11	CHEK2	ERCC3	FLT1	HIST2H3D	LATS2	NCOA3	PIK3CD	RBM10	SPOP	XIAP
BCL2L2	CIC	ERCC4	FLT3	HIST3H3	LMO1	NCOR1	PIK3CG	RECQL4	SPTA1	XPO1
BCL6	CREBBP	ERCC5	FLT4	HNF1A	LRP1B	NEGR1	PIK3R1	REL	SRC	XRCC2
BCOR	CRKL	ERG	FOXA1	HNRNPK	LYN	NF1	PIK3R2	RET	SRSF2	YAP1
BCORL1	CRLF2	ERRF1	FOXL2	HOXB13	LZTR1	NF2	PIK3R3	RFWD2	STAG1	YES1
BCR	CSF1R	ESR1	FOXO1	HRAS	MAGI2	NFE2L2	PIM1	RHEB	STAG2	ZBTB2
BIRC3	CSF3R	ETS1	FOXP1	HSD3B1	MALT1	NFKBIA	PLCG2	RHOA	STAT3	ZBTB7A
BLM	CSNK1A1	ETV1	FRS2	HSP90AA1	MAP2K1	NKX2-1	PLK2	RICTOR	STAT4	ZFHX3
BMPRI1A	CTCF	ETV4	FUBP1	ICOSLG	MAP2K2	NKX3-1	PMAIP1	RIT1	STAT5A	ZNF217
BRAF	CTLA4	ETV5	FYN	ID3	MAP2K4	NOTCH1	PMS1	RNF43	STAT5B	ZNF703
BRCA1	CTNNA1	ETV6	GABRA6	IDH1	MAP3K1	NOTCH2	PMS2	ROS1	STK11	ZRSR2

O conteúdo sombreado em cinza é analisado quanto a ampliações de genes.












Pan-câncer: <i>BRAF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, MSI, TMB</i>													
Genes com biomarcadores de relevância clínica*												Genes com biomarcadores de potencial relevância clínica†	
	Mama	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ESR1</i>	<i>PALB2</i>	<i>PIK3CA</i>					180	
	Colorretal	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>								166	
	Osso	<i>EGFR</i>	<i>ERG</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>	<i>EWSR1</i>	<i>FEV</i>	<i>FLI1</i>	<i>FUS</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HEY1</i>	<i>IDH1</i>	140
	Pulmão	<i>ALK</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NUTM1</i>	<i>ROS1</i>					223
	Melanoma	<i>KIT</i>	<i>NRAS</i>	<i>ROS1</i>									172
	Ovário	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>FOXL2</i>									149
	SNC‡	<i>APC</i>	<i>ATRX</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>EGFR</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>HIST1H3C</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>MYCN</i>	140
	Próstata	<i>AR</i>	<i>ATM</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>FANCL</i>	<i>FGFR2</i>	151
	Tireoide	<i>HRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>TERT</i>								165
	Uterino e cervical	<i>BRCA2</i>	<i>EPC1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ESR1</i>	<i>FOXO1</i>	<i>GREB1</i>	<i>JAZF1</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NCOA3</i>	<i>NUTM2A</i>	<i>NUTM2B</i>	138
	Outros tumores sólidos	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASPSCR1</i>	<i>ATF1</i>	<i>ATIC</i>	<i>BAP1</i>	<i>BCOR</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CAMTA1</i>	152
		<i>CARS</i>	<i>CCNB3</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CIC</i>	<i>CITED2</i>	<i>CLTC</i>	<i>COL1A1</i>	<i>COL6A3</i>	<i>CREB1</i>	<i>CREB3L1</i>	
		<i>CREB3L2</i>	<i>CSF1</i>	<i>CTNBN1</i>	<i>DDIT3</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DNAJB1</i>	<i>DUX4</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERG</i>	
		<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>FEV</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FLI1</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FOXO1</i>	<i>FOXO4</i>	
		<i>FUS</i>	<i>GLI1</i>	<i>HEY1</i>	<i>HGF</i>	<i>HMGA2</i>	<i>IDH1</i>	<i>KRAS</i>	<i>LEUTX</i>	<i>MAML3</i>	<i>MDM2</i>	<i>MYB</i>	
		<i>MYOD1</i>	<i>NAB2</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NF1</i>	<i>NFATC2</i>	<i>NFIB</i>	<i>NR4A3</i>	<i>NRAS</i>	<i>NUTM1</i>	<i>NUTM2A</i>	<i>NUTM2B</i>	
		<i>PALB2</i>	<i>PATZ1</i>	<i>PAX3</i>	<i>PAX7</i>	<i>PDGFB</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PRKACA</i>	<i>PRKD1</i>	<i>RANBP2</i>	<i>ROS1</i>	<i>SDHA</i>	
		<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SS18</i>	<i>SSX1</i>	<i>SSX2</i>	<i>SSX4</i>	<i>STAT6</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TAF15</i>	
		<i>TCF12</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TFEB</i>	<i>TFG</i>	<i>TP53</i>	<i>TPM3</i>	<i>TPM4</i>	<i>TRAF7</i>	<i>TSPAN31</i>	<i>VGLL2</i>	
		<i>WT1</i>	<i>WWTR1</i>	<i>YAP1</i>	<i>YWHAE</i>	<i>ZC3H7B</i>							

Figura 3: genes com biomarcadores práticos importantes para vários tipos de tumores sólidos. Os genes listados representam um subconjunto de genes presentes no painel do TSO Comprehensive (EU). Análise de conteúdo fornecida pela Velsera, de acordo com a Base de conhecimento v8.5 do software de DIV (fevereiro de 2023).

* Genes vinculados a rótulos de medicamentos ou diretrizes atuais.

† Com base em evidências na literatura científica, na presença em estudos clínicos ou vinculados a rótulos em outras histologias.

‡ SNC, sistema nervoso central.

Tabela 3: conteúdo de RNA incluído no TSO Comprehensive (EU)

<i>ALK</i>	<i>BRAF</i>	<i>ERG</i>	<i>ETV4</i>	<i>FGFR3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PAX3</i>	<i>ROS1</i>
<i>AXL</i>	<i>EGFR</i>	<i>ESR1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>KIF5B</i>	<i>NTRK2</i>	<i>RAF1</i>	<i>TMPRSS2</i>
<i>BCL2</i>	<i>EML4</i>	<i>ETV1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>NRG1</i>	<i>NTRK3</i>	<i>RET</i>	

Os genes listados são avaliados quanto a fusões conhecidas e novas.

Tabela 4: variantes de splicing incluídas no TSO Comprehensive (EU)

<i>EGFR</i>	<i>MET</i>
-------------	------------

Tabela 5: cobertura de conteúdo do TSO Comprehensive (EU)

49 Diretrizes de prática clínica
117 Rótulos de medicamento
~680 estudos clínicos europeus

Análise fornecida pela Velsora fundamentada na Base de conhecimento do software TSO Comprehensive (EU). Atualizado em fevereiro de 2023.

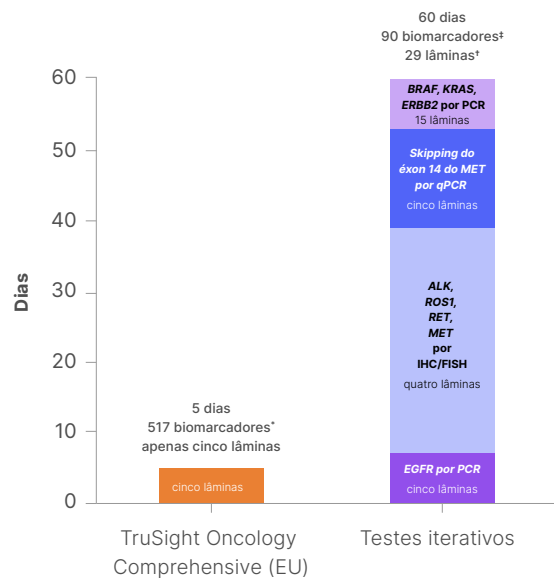
Tabela 6: indicações de CDx

Indicação de CDx	Parceiro
tumores sólidos positivos para fusões de genes <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> ou <i>NTRK3</i> para tratamento com VITRAKVI (larotrectinib)	Bayer ^{11 a 13}
Em desenvolvimento	
<i>ROS1</i>	Roche ¹⁴
<i>RET</i>	Eli Lilly ¹¹
<i>EGFR</i>	Desenvolvimento interno
<i>HRD</i>	Myriad Genetics, Merck ^{15,16}
<i>TP53</i>	Kartos Therapeutics ¹⁷
MSI (microsatellite instability, instabilidade de microssatélites)	Bristol Myers Squibb ¹⁵

Os desenvolvimentos de CDx se aplicam ao portfólio do TSO Comprehensive (EU). A disponibilidade de cada CDx varia de acordo com a região e se baseia em cronogramas variáveis para aprovações de terapias e de testes por região.

Mais informações, menos amostras, menos tempo

O TSO Comprehensive (EU) fornece mais informações de menos amostras e em menos tempo total em comparação com os métodos de testes iterativos atuais. Por exemplo, uma jornada potencial para um paciente diagnosticado com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) seguindo métodos de testes convencionais poderia envolver seis testes diferentes, exigindo 29 lâminas de amostras e mais de 42 dias para obter resultados relativos a nove biomarcadores, seguido pelo tempo de análise e interpretação para desenvolver um plano de tratamento.^{18 a 23} Em comparação, um teste de CGP usando o TSO Comprehensive (EU) normalmente exige cinco lâminas e até 5 dias para gerar um relatório prático com informações sobre mais de 500 biomarcadores e as possíveis terapias e estudos clínicos (Figura 4).



* Inclui assinaturas genômicas complexas
 † Não inclui lâminas necessárias para coloração hematoxilina-eosina (HE) ou outro diagnóstico inicial
 ‡ Não inclui biomarcadores mais novos, como NTRK, TMB e MSI

Figura 4: vantagens do TSO Comprehensive (EU) em comparação com testes iterativos. Exemplo mostrando jornadas potenciais para pacientes com CPCNP. A CGP com TSO Comprehensive (EU) fornece substancialmente mais cobertura com menos tempo e menos amostras em comparação com testes iterativos de gene único.^{18 a 23}

Um relatório clínico prático e de fácil leitura

Os resultados do TSO Comprehensive (EU), com o suporte de uma Base de conhecimento selecionada por especialistas, são apresentados em um único relatório simplificado e prático. Não é necessário pesquisar vários relatórios de testes realizados durante um período na tentativa de identificar variantes significativas. O relatório do TSO Comprehensive (EU) usa um sistema de camadas para classificar variantes por nível de relevância clínica e pode ajudar a informar as decisões terapêuticas de acordo com as diretrizes clínicas (Figura 5). O relatório final inclui:

- Informações da amostra do paciente: número de ID da amostra, tipo de tumor, sexo, análise de CQ, ID da corrida e detalhes da Base de conhecimento.
- Resultados de diagnóstico complementares: variantes ou biomarcadores detectados que têm um uso previsto de diagnóstico complementar avaliado para a amostra.
- Achados genômicos com evidências de relevância clínica: variantes detectadas com evidências de relevância clínica (terapêutica, prognóstica ou diagnóstica) com base em informações em rótulos de medicamentos aprovados pela FDA e pela EMA, Diretrizes de prática clínica da ASCO ou da ESMO para o tipo de tumor do paciente, conforme especificado pela Base de conhecimento²⁴.
- Achados genômicos com potencial relevância clínica: variantes detectadas com potencial relevância clínica (terapêutica, prognóstica ou diagnóstica) com base em informações em rótulos de medicamentos aprovados pela FDA e pela EMA, Diretrizes de prática clínica da ASCO ou da ESMO em outro tipo de tumor, que correspondem aos critérios de elegibilidade genômicos e do tipo de tumor para um estudo clínico ou têm evidências de potencial relevância clínica na literatura primária para o tipo de tumor do paciente, conforme especificado pela Base de conhecimento e pelo mecanismo das regras de suporte²⁴.

* ASCO, American Society of Clinical Oncology; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; FDA, Food and Drug Administration.

Solução validada

O TSO Comprehensive (EU) é um teste de CGP validado de amostra para resposta que inclui reagentes em kits, um sistema de sequenciamento (Tabela 7) e software de análise. O teste foi desenvolvido com o uso de um processo rigoroso de controle de desenho e validado em >350 amostras FFPE exclusivas e >55 tipos diferentes de tumor. Os resultados foram comparados com métodos ortogonais para garantir dados precisos, reproduzíveis e consistentes.

Uso do TSO Comprehensive (EU)

O TSO Comprehensive (EU) fornece um fluxo de trabalho simplificado que abrange da entrada da amostra ao relatório clínico final. Após um protocolo de preparação de biblioteca de 2 dias, as amostras são carregadas em uma lâmina de fluxo e no sistema de sequenciamento, no qual o restante do teste é totalmente automatizado, incluindo sequenciamento, identificação de variantes, interpretação e geração de relatórios. Todo o teste, da extração do ácido nucleico ao relatório clínico, pode ser concluído em apenas 4 dias (Figura 1).

Tabela 7: estudos de verificação usando TSO Comprehensive (EU)

Estudos de precisão e extrapolação clínica para detecção da fusão dos genes <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> e <i>NTRK3</i>	Estabilidade da biblioteca
Precisão analítica	Limite de branco
Faixa de proteção do fluxo de trabalho do ensaio	Limite de detecção
Contaminação cruzada	Avaliação do kit de extração de ácido nucleico
Avaliação de controles externos	Estabilidade em tempo real
Faixa de proteção da titulação de entrada de ácido nucleico	Reprodutibilidade
Substâncias interferentes	Estabilidade do tecido FFPE montado em lâmina
Estabilidade do kit no uso	Precisão no laboratório
Estabilidade de transporte do kit	

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) FOR IN VITRO DIAGNOSTIC USE Report Date 2022-04-06

1 **1** Sample ID: **Jane Doe** Run QC: **PASS** Run ID: **202211_R0X550129_0151_AHCVENR0XX**
 Tumor Type: **Breast cancer** RNA Library QC: **PASS** Analysis Date: **2022-04-06**
 Sex: **Female** DNA Library QC: **PASS** Knowledge Base Version: **6.8.0.0**
 I-DNA MS1 QC: **PASS** Knowledge Base Published Date: **2021-12-23**
 I-TSS Small Variant & TMB QC: **PASS** Module Version: **2.1.6.121**
 I-DNA Copy Number Variant QC: **PASS** Claims Package Version: **2.1.0.2**

2 **2** **Companion Diagnostic Results ***

Detected Variants/Biomarkers	Therapy	Usage	Details
LMNA-NTRK1 Fusion	VITRAKVI® (larotrectinib)	Indicated	Type: Fusion Breakpoint 1: chr1:156100562 Breakpoint 2: chr1:156844696 Fusion Supporting Reads: 64

For details about the Companion Diagnostics claims that were evaluated for this sample, see the Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated table.

Other Alterations and Biomarkers Identified

The genomic findings reported below, for variants or biomarkers identified in this sample, are intended to provide tumor profiling information in accordance with professional guidelines.

3 **3** **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance ***

No Detected Variants

4 **4** **Genomic Findings with Potential Clinical Significance ***

TMB: **3.1 Mut/Mb** MSI: **MS-Stable**

Detected Variants

APC p.(Arg1450Ter) Type: **SNV** WFS: **1:129P** Consequence: **Stop Gained** Nucleotide Change: **NM_000385.C.4348C>T** Genomic Position: **chr5:112175639** Reference Allele: **C** Alternate Allele: **T**

*Additional information in Informatics Details section

1 of 6

- 1 Informações da amostra do paciente
- 2 Resultados do diagnóstico complementar
 - Detectadas variantes/biomarcadores de diagnóstico complementar e indicações das terapias associadas
- 3 Achados genômicos com evidências de relevância clínica
 - Nome da variante e detalhes genômicos
- 4 Achados genômicos com potencial relevância clínica
 - Inclui TMB, MSI

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) Sample ID: Jane Doe Tumor Type: Breast cancer Module Version: 2.1.6.121 Knowledge Base Version: 6.8.0.0 Report Date: 2022-04-06

5 **5** **Companion Diagnostics QC**

Companion Diagnostics Genomic Positions with Insufficient Coverage for Small Variant Detection

The positions listed below did not have sufficient coverage for detecting small variants for the listed Companion Diagnostic intended use. Only Companion Diagnostic intended uses that were evaluated will be listed.

Name

6 **6** **Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated**

The table below includes a column that indicates whether that Companion Diagnostic intended use was evaluated for this sample. If an intended use was not evaluated, a reason is listed. The columns shaded in gray below indicate the information that is sample-specific.

Tumor Type	Biomarkers	Therapy	CI#s Intended Use Evaluated	Comment
Solid Tumor	NTRK1, NTRK2 & NTRK3 Gene Fusions	VITRAKVI® (larotrectinib)	Yes	—

2 of 6

- 5 CQ do diagnóstico complementar
 - Posições com cobertura insuficiente para detecção de variantes pequenas
- 6 Avaliados usos previstos do diagnóstico complementar
 - Inclui tipo de tumor, biomarcadores e terapia elegível

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) Sample ID: Jane Doe Tumor Type: Breast cancer Module Version: 2.1.6.121 Knowledge Base Version: 6.8.0.0 Report Date: 2022-04-06

7 **7** **About the Test**

The investigational device is the TruSight™ Oncology Comprehensive (TSO Comp) assay, an in vitro diagnostic test that uses targeted next generation sequencing to detect variants in genes extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue samples from cancer patients with solid malignant neoplasms using the Illumina® NextSeq™ 550Dx instrument. The test is intended as a companion diagnostic to identify cancer patients for treatment with the targeted therapies listed in the Companion Diagnostics Intended Uses Evaluation section for this report. In addition, the test is intended to provide tumor profiling information.

Informatics Details

Companion Diagnostics Results

This section lists detected Companion Diagnostics variants/biomarkers and associated therapy indications for the patient for which this test is clinically validated.

If a Companion Diagnostic intended use does not match the patient's tumor type, or the associated variant/biomarker was not detected in the patient sample, then a result for the Companion Diagnostic intended use will not be listed here.

Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance

This section lists detected variants that have evidence of clinical significance (therapeutic, prognostic or diagnostic) based on information in FDA-approved drug labels, EMA-approved drug labels, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guidelines, or European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for the patient's tumor type, as specified by the Knowledge Base (curated by PierianDx).

Genomic Findings with Potential Clinical Significance

This section lists detected variants that have potential clinical significance (therapeutic, prognostic or diagnostic) based on information in FDA-approved drug labels, EMA-approved drug labels, NCCN Guidelines, ASCO Clinical Practice Guidelines, or ESMO Clinical Practice Guidelines in another tumor type, match genomic and tumor type eligibility criteria for a clinical trial, or have evidence of potential clinical significance in the primary literature for the patient's tumor type, as specified by the Knowledge Base (curated by PierianDx).

Human Reference Genome

This report uses genomic coordinates based on the hg19 human reference genome.

Knowledge Base

PierianDx provides the rules engine and curates the Knowledge Base, which are used for the classification of detected variants into Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance and Genomic Findings with Potential Clinical Significance. For details on the content available in the Knowledge Base, refer to the release notes of the Knowledge Base version used to generate this report.

Small Variants

Small variants (insertions, deletions, single nucleotide variants [SNVs], and multiple nucleotide variants [MNVs]) are detected from DNA. Small variants included in the report will have the following information, as applicable: gene symbol, amino acid change, small variant type, variant allele frequency, consequence, transcript ID and nucleotide change, genomic position, reference allele, and alternate allele.

Gene Amplifications

Gene amplifications are detected from DNA and reflect a gain in the number of copies of a gene. A gene amplification is reported in terms of fold-change on normalized read depth in a testing sample relative to the normalized read depth in diploid genomes. Each gene amplification included in the report will have the following information: gene symbol, fold change value.

Fusions

Gene fusions are detected from RNA and occur when portions of two genes are translated together into a novel RNA product. Fusions are represented as a gene pair separated by either a "*" or ">". When separated by a ">" the reported gene order corresponds to the transcribed orientation (5' to 3'). When separated by a "*", orientation could not be determined. Each fusion included in the report will have the following information: gene symbols, fusion breakpoints, and a count of fusion supporting reads.

2 of 6

- 7 Informações do teste
 - Descrição dos achados genômicos
 - Análise da Base de conhecimento
 - Descrição da variante
 - Limitações do teste

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) Sample ID: Jane Doe Tumor Type: Breast cancer Module Version: 2.1.6.121 Knowledge Base Version: 6.8.0.0 Report Date: 2022-04-06

8 **8** **TruSight™ Oncology Comprehensive Assay Gene Panel**

Tumor Profiling Gene Panel*

ABL1	ABL2	ABRXA51	ACVR1	ACVR1B	ADGRA2	AKT1	AKT2
AKT3	ALK>	ALOX12B	AMER1	ANKRD11	ANKRD26	APC	AR
ARAF	ARFPPL	ARID1A	ARID1B	ARID2	ARID5B	ASXL1	ASXL2
ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AUN1	AURK2	AXL>
B2M	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL2L11	BCL2L12
BCL2L3	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BRG1	BLM	BMP13A
BRAF>	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRP1	BTG1	BTM	CAIR
CARD11	CAS9B	C9orf72	CBL	CCND1	CCND2	CNOR3	CCNE1
CD274	CD276	CD74	CD79A	CD79B	CDK73	CDH1	CDK12
CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C
CEBPA	CENPA	CHD2	CHD4	CHEK1	CHEK2	CIC	COP1
CREBBP	CRKL	CLUF2	CSF1R	CSF3R	CSEK1A1	CTCF	CTLA4
CTNNA1	CTNNA3	CUL3	CUL1	CXCR4	CYLD	DAK1	DCM1D1
DOR1	DDX41	DHX15	DICER1	DES	DNABP1	DNMT1	DNMT3A
DNMT3B	DOT1L	EP303	EED	EGF7	EGFR>	EF1A3	EFR2A
EP4E	ELOC	EMIL2	ENY1	EP300	EPICAM	EPHA3	EPHA5
EPHA7	EPH81	ERBB2>	ERBB3	ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3
ERCC4	ERCC5	ERG>	ERRF1	ESR1>	ETS1	ETV1>	ETV4>
ETV5	ETV6	EWSR1	EZH2	FAM46C	FANCA	FANCC	FANCD2
FANCF	FANCG	FANCI	FANCL	FAS	FAT1	FBN1	FBXW7
FGF1	FGF10	FGF14	FGF19	FGF2	FGF3	FGF3	FGF4
FGF5	FGF6	FGF7	FGF8	FGF9	FGFR1>	FGFR2>	FGFR3>
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT2	FLT3	FLT4	FMO1A
FOL12	FOL13	FOLP1	FRS2	FURP1	FYB	GABRA6	GATA1
GATA2	GATA3	GATA4	GATA6	GEN1	GLI1	GLI2	GNAS1
GNAS1	GNAQ	GNAS	GPS2	GRB1	GRIN2A	GRM3	GSK3B
H3F3A	H3F3B	H3F3C	HGF	HIST1H1C	HIST1H2B	HIST1H3	HIST1H3B
HIST1H3C	HIST1H3D	HIST1H3E	HIST1H3F	HIST1H3G	HIST1H3H	HIST1H3I	HIST1H3J
HIST2H3A	HIST2H3C	HIST2H3D	HIST2H3E	HNF1A	HNF1B	HNF1C	HNF1D
HSD17B1	HSP90AA1	HSCGLG	ID1	IDH1	IDH2	ING1	ING2
IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1	IL13	IL7R	INHA	INHBA
INP4A	INP4B	INSR	IRF2	IRF4	IRS1	IRS2	JAK1

*Small variants are called in all genes
 1. Amplifications 2. Fusion 3. Splice variants

5 of 6

- 8 Informações do teste, continuação
 - Testados genes e variantes

Figura 5: relatório clínico para o TSO Comprehensive; o relatório inclui resultados de diagnósticos complementares e variantes relacionadas como clinicamente relevantes ou potencialmente clinicamente relevantes com base em uma base de conhecimento selecionada por especialistas que inclui diretrizes clínicas, rótulos de medicamentos, estudos clínicos e literatura revisada por pares. O resultado de fácil leitura se destina a aumentar a confiança nas decisões de tratamento.

Preparar bibliotecas

O TSO Comprehensive (EU) pode usar DNA e RNA extraídos simultaneamente da mesma amostra que o material de entrada. No caso do uso de DNA, a preparação da amostra começa com o cisalhamento do DNA genômico (gDNA, genomic DNA). No caso de RNA, a primeira etapa é reverter a transcrição da amostra em cDNA (complementary DNA, DNA complementar). O gDNA e o cDNA cisalhados são convertidos simultaneamente em bibliotecas prontas para sequenciamento.

Durante a preparação da biblioteca, UMIs (unique molecular identifiers, identificadores moleculares exclusivos)²⁵ são adicionados aos fragmentos de gDNA ou cDNA. Esses UMIs permitem a detecção de variantes em baixa VAF (variant allele frequency, frequência alélica da variante) ao mesmo tempo que suprimem erros, fornecendo alta especificidade.

Enriquecer bibliotecas para concentrar esforços

A preparação da biblioteca se baseia em química de captura híbrida comprovada usando sondas biotinizadas e beads magnéticos revestidos com estreptavidina para purificar alvos selecionados de bibliotecas baseadas em DNA e RNA. As regiões de interesse hibridizam para as sondas biotinizadas, são puxadas magneticamente para baixo e, em seguida, eluídas para enriquecer o pool da biblioteca. O enriquecimento baseado em hibridização é uma estratégia útil para a análise de variantes genéticas específicas em uma determinada amostra e para o sequenciamento de exomas ou de grandes números de genes de forma confiável (p. ex., >50 genes).

A química de captura híbrida oferece várias vantagens em relação ao sequenciamento de amplicons, incluindo a produção de dados com menos artefatos e dropouts e a capacidade de acomodar um enriquecimento maior do painel. Além disso, a química de captura híbrida é independente de fusão, permitindo a detecção e a caracterização de fusões conhecidas e novas.

Sequenciamento com poder de diagnóstico

As bibliotecas preparadas no TSO Comprehensive (EU) são sequenciadas no NextSeq 550Dx System (Figura 6). O NextSeq 550Dx System é um instrumento de DIV com marcação CE que permite que os laboratórios clínicos desenvolvam e realizem ensaios de DIV baseados em NGS. O NextSeq 550Dx System apresenta:

- Uma configuração bloqueada com controle de alterações que permite que os laboratórios aproveitem as opções de testes clínicos atuais e futuros.
- Recursos de alto rendimento para expandir as operações para estudos maiores e mais profundos ou para aumentar o número de amostras de pacientes processadas.
- Análise flexível que varia do sequenciamento de pequenos painéis a aplicações de WGS (whole genome sequencing, sequenciamento completo do genoma) e NGS e estudos de microarranjos.

Com cartuchos de reagentes pré-carregados, iniciar uma corrida em um instrumento NextSeq 550Dx é tão fácil quanto descongelar, carregar e começar, e leva aproximadamente 30 minutos de tempo de manuseio. A interface intuitiva permite que os usuários executem vários aplicativos com o mínimo de tempo de treinamento ou configuração do instrumento. O instrumento NextSeq 550Dx pode fornecer >90 Gb de dados de alta qualidade com mais de 75% das bases sequenciadas com uma pontuação de qualidade Q30 ou superior em menos de dois dias.²⁶



Figura 6: NextSeq 550Dx System; desenvolvido sob controle de projeto e fabricado de acordo com as diretrizes de boas práticas de fabricação (BPF), o NextSeq 550Dx System (no modo Dx) é compatível com um fluxo de trabalho TSO Comprehensive (EU) totalmente automatizado, do sequenciamento à geração do relatório clínico final.

Rendimento do agrupamento de pacientes

Usando o TSO Comprehensive (EU) com o NextSeq 550Dx System, os laboratórios podem agrupar até sete amostras de pacientes† com dois controles por corrida do sequenciamento em 4 a 5 dias.

† O número de amostras de pacientes varia de acordo com o número de corridas de controles.

Identificação de variantes, interpretação e geração de relatórios

Toda a análise do TSO Comprehensive (EU) é realizada automaticamente no NextSeq 550Dx System usando o Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module. O módulo no instrumento facilita a configuração de corrida e realiza uma análise secundária dos resultados do sequenciamento, incluindo demultiplexação, geração de arquivos FASTQ, alinhamento e identificação de variantes:

- A demultiplexação separa dados de pools de bibliotecas com base nos índices de sequenciamento exclusivos que foram adicionados durante o procedimento de preparação da biblioteca.
- Os arquivos intermediários FASTQ contêm as leituras de sequenciamento para cada amostra e pontuações de qualidade, excluindo leituras de todos os clusters que não passaram no filtro.
- As leituras de sequenciamento são alinhadas em relação a um genoma de referência para identificar uma relação entre as sequências e atribuir uma pontuação com base em regiões de similaridade; as leituras alinhadas são gravadas em arquivos no formato Mapa de Alinhamento Binário (BAM, Binary Alignment Map).
- Algoritmos separados para bibliotecas geradas em amostras de DNA e RNA são usados para identificar pequenas variantes de DNA, ampliações de genes, TMB e MSI para amostras de DNA e fusões e variantes de splicing para amostras de RNA com alta especificidade.

O módulo de software de análise gera vários arquivos intermediários, incluindo métricas de sequenciamento e arquivos no formato de chamada de variantes (VCF, Variant Call Format). Os arquivos VCF contêm informações sobre variantes encontradas em posições específicas em um genoma de referência. Métricas de sequenciamento e arquivos de saída individuais são gerados para cada amostra.

A análise terciária, também realizada pelo Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module, consiste em cálculos de TMB e MSI, determinação do perfil tumoral de variantes em dois níveis de relevância clínica e geração de relatórios. Os resultados interpretados das variantes, bem como os resultados dos biomarcadores de TMB e MSI, estão resumidos no relatório de resultados do TruSight Oncology Comprehensive. Os médicos podem usar o relatório clinicamente prático para ajudar a informar as decisões terapêuticas de acordo com as diretrizes da prática clínica, rótulos de medicamentos e estudos clínicos.

Base de conhecimento clinicamente robusta

O TSO Comprehensive (EU) Software é compatível com um mecanismo de regras derivado clinicamente e uma base de conhecimento criados especificamente ao longo do tempo para maximizar a praticidade do relatório. O mecanismo de regras e a Base de conhecimento compatíveis, ambos fornecidos pela Velsera,²⁷ consistem em uma ampla cobertura de publicações revisadas por pares, informações práticas sobre variantes e diretrizes, rótulos de medicamentos e estudos clínicos mais recentes ([Tabela 8](#), [Figura 7](#)). O TSO Comprehensive (EU) Software usa esse conteúdo rico para determinar as classificações das variantes genéticas detectadas.

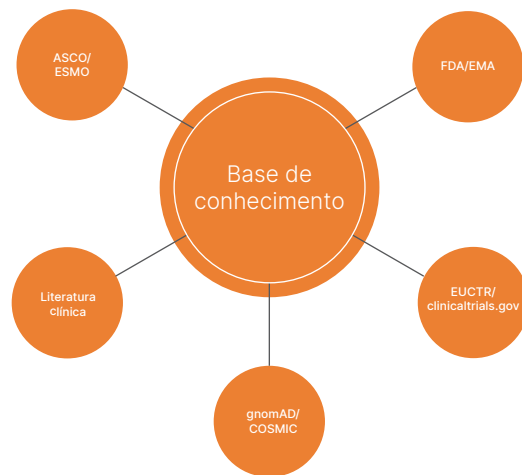


Figura 7: criação da Base de conhecimento; o TSO Comprehensive (EU) Tumor Profiling Software foi desenvolvido em uma base de regras amplamente revisadas. Regras de fonte, derivadas de diretrizes da prática clínica, rótulos de medicamentos e literatura primária, identificam e classificam variantes viáveis. Dados de estudos clínicos e bancos de dados de anotações biológicas são fontes autônomas e independentes na Base de conhecimento.

Mecanismo de conteúdo e regras selecionados por especialistas

Para fornecer interpretações precisas das variantes detectadas, a Base de conhecimento conta com um mecanismo de regras (ambos fornecidos pela Velsera) que vincula variantes ou biomarcadores específicos a afirmações de impacto clínico em vários tipos de tumor. Essas afirmações são agregadas com base em várias fontes clínicas, incluindo diretrizes da prática clínica (como ASCO, ESMO), rótulos de medicamentos aprovados (FDA, EMA), registros de estudos clínicos (clinicaltrials.gov, EUCTR), literatura primária descrevendo estudos clínicos (PubMed) e bancos de dados de anotações biológicas (gnomAD, COSMIC)[†], e podem ter associações terapêuticas, prognósticas ou diagnósticas.

Evidências de suporte a essas afirmações, conhecidas como regras de fonte, são selecionadas por uma equipe de cientistas altamente treinados e passam por uma extensa revisão de acordo com procedimentos rigorosos. Após essa revisão, as regras de fonte são examinadas em um processo de CQ/QA do conjunto de regras para garantir a integridade das atualizações das regras e que todos os campos obrigatórios sejam preenchidos corretamente.

Tabela 8: informações da Base de conhecimento desde março de 2023^a

Tópico	Detalhes
Rótulos de medicamento	Mais de 300 rótulos revisados Mais de 13 mil páginas lidas
Diretrizes	Mais de 300 diretrizes de prática oncológica, cada uma atualizada várias vezes por ano, revisadas Mais de 20 mil páginas lidas
Literatura publicada	Mais de 100 mil documentos revisados Mais de 500 mil páginas lidas
Estudos clínicos	Mais de 81 mil estudos clínicos analisados
Conformidade do dispositivo	Mais de 6,3 mil procedimentos, instruções de trabalho, formulários e registros revisados Mais de 65 mil páginas lidas

a. O conteúdo é atualizado pela Velsera mensalmente para incorporar as publicações, as descobertas de biomarcadores, as diretrizes, os rótulos de medicamentos e os estudos clínicos mais recentes.²⁴

† ASCO, American Society of Clinical Oncology; COSMIC, Catalogue of Somatic Mutations In Cancer; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; EUCTR, European Clinical Trials Registry; FDA, Food and Drug Administration; gnomAD, Genome Aggregation Database.

Em seguida, as regras de fonte são revisadas, classificadas e selecionadas com base na relevância para um achado genômico para desenvolver regras de interpretação. Os parágrafos de interpretação são criados com base no conteúdo associado às regras apropriadas e também incluem referências ao material de origem.

Processos de testes e de garantia de qualidade são implementados para garantir que um conteúdo de alta qualidade seja adicionado e mantido na Base de conhecimento. Além das revisões descritas acima, as afirmações clínicas são extraídas usando fluxos de trabalho independentes por curadores treinados que não fazem parte da regra de fonte nem das equipes da regra de interpretação e o desempenho geral do Tumor Profiling Software e da Base de conhecimento é avaliado quanto à concordância, especificidade e sensibilidade. A precisão do conteúdo selecionado é determinada pela comparação das classificações derivadas dos metadados da Base de conhecimento e do Tumor Profiling Software com as classificações relatadas anteriormente no repositório de dados clínicos da Velsera. A Base de conhecimento passa por revisões periódicas por um painel de especialistas de profissionais médicos, patologistas moleculares e oncologistas médicos licenciados e certificados pelo conselho.

Uma Base de conhecimento atualizada é disponibilizada regularmente²⁴ para considerar novos biomarcadores; alterações nas diretrizes, nos rótulos de medicamentos e nos estudos clínicos; e estudos de pesquisa clínica recém-publicados. Os fornecedores de testes de DIV podem acessar prontamente as novas versões, maximizando a capacidade de extrair informações práticas desse teste de CGP.

Confiável, com alto desempenho

As características de desempenho e a confiabilidade do TSO Comprehensive (EU) foram amplamente testadas para atender aos rigorosos requisitos de DIV. As avaliações incluíram um estudo de limite de branco, estudos de LoD (limit of detection, limite de detecção) para variantes de DNA e RNA, reprodutibilidade e precisão analítica (Apêndice).¹³ Estudos qualitativos em vários operadores, instrumentos, lotes de reagentes e dias mostraram alta concordância com variância mínima.¹³ Para obter informações detalhadas sobre os estudos realizados, consulte o Illumina TruSight Oncology Comprehensive (EU) Package Insert.¹³

Traga a CGP para seu laboratório

A CGP maximiza a capacidade de encontrar biomarcadores práticos e informar as escolhas terapêuticas que têm o potencial de melhorar os desfechos dos pacientes. A CGP no seu laboratório ajuda você a:

- Ser um profissional de medicina de precisão. Implemente um teste de última geração e gere resultados clinicamente práticos em 4 a 5 dias com taxas reduzidas de QNS (quantity not sufficient, quantidade não suficiente) e melhores taxas de sucesso de teste.
- Estar preparado para o futuro. Mantenha o acesso a arquivos de dados brutos e reanalise-os à medida que novas diretrizes, rótulos de medicamentos e estudos clínicos forem introduzidos, potencialmente gerando novos insights práticos.
- Ser um parceiro confiável. Consulte oncologistas sobre decisões terapêuticas e participe de conselhos de tumores moleculares.

Implementação facilitada

A implementação de um teste de CGP pode exigir tempo e esforço significativos. Com a introdução do TSO Comprehensive (EU), a Illumina superou alguns dos maiores desafios, simplificando o processo. Começar com uma solução altamente validada para DIV com marcação CE, em kit:

- Reduz o tempo e os gastos de implementação do teste em comparação com um LDT (laboratory-developed test, teste desenvolvido em laboratório) (Figura 8).
- Acelera a CGP passando de uma “nova” oferta para um teste de rotina.
- Fornece um teste em conformidade com a *In Vitro* Diagnostic Directive (IVDD), que está no processo para atender aos requisitos do *In Vitro* Diagnostic Regulation (IVDR), ajudando os laboratórios na preparação para o atendimento às diretrizes regulatórias mais rigorosas.

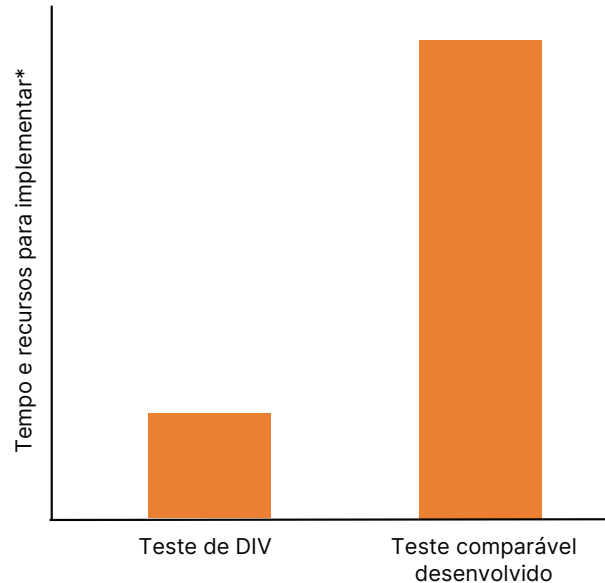


Figura 8: implementação mais simples e menos pesada de testes; o TSO Comprehensive (EU) é um teste de DIVI com marcação CE que exige apenas a verificação de desempenho segundo a norma ISO 15189, que é menos pesada do que a validação necessária para um teste desenvolvido no laboratório.

* Exemplo ilustrativo. Não se destina a fornecer uma comparação precisa de tempo e recursos.

Suporte abrangente

Está disponível um programa de suporte abrangente que trabalhará com os laboratórios para acelerar a implementação e a certificação, com o intuito de garantir uma integração harmoniosa. O programa fornece:

- Plano de integração para agilizar a verificação do teste.
- Treinamento em laboratório, incluindo instruções de laboratório úmido e avaliação da corrida pela equipe de especialistas em aplicação de campo da Illumina.
- Protocolo de verificação.
- Certificação de treinamento.
- Suporte técnico 24 horas por dia, 5 dias por semana.
- Suporte contínuo da equipe de Assuntos médicos da Illumina para consultas médicas.

Além disso, a Illumina fornece aos usuários de DIV acesso a materiais educativos e de marketing prontos para uso para compartilhar com os profissionais de saúde locais e ajudá-los a entender o valor dos testes de CGP.

Acesso a reembolso

A cobertura do teste de CGP é uma consideração importante quando o recurso é usado internamente. O reembolso é diferente com base no país, no ambiente clínico e nos serviços prestados. Atualmente, está disponível em alguns países europeus financiamento nacional ou regional (Figura 9). A Illumina estabeleceu uma equipe dedicada de acesso ao mercado que trabalha ativamente com os pagadores para expandir ainda mais o reembolso de testes de CGP no mundo inteiro.

Discuta as opções de cobertura disponíveis com seu gerente de conta local da Illumina.

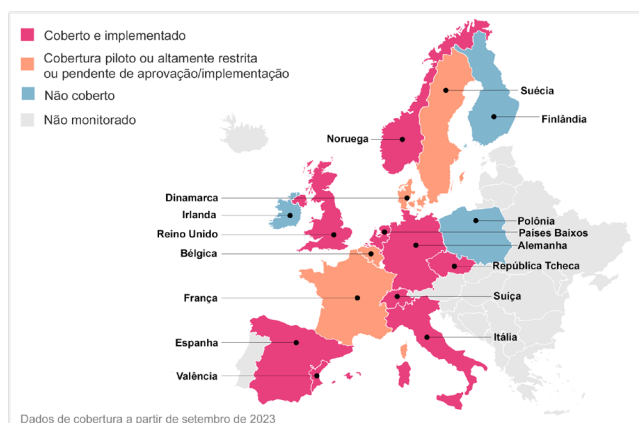


Figura 9: opções de cobertura de teste de CGP na Europa; dados atualizados em 20 de setembro de 2023.

Resumo

O uso de testes de CGP está levando a melhores desfechos para os pacientes. A implementação de testes de CGP no laboratório é simplificada com o TSO Comprehensive (EU). Esse teste de CGP comprovado fornece um fluxo de trabalho simplificado, reagentes validados e software clínico automatizado para levar você da amostra ao relatório clínico em 4 a 5 dias. Começando pelo DNA e pelo RNA, use o TSO Comprehensive (EU) para analisar vários tipos de variantes em mais de 500 genes em um único teste. Produza um relatório final claro e clinicamente relevante que identifique com precisão mutações viáveis que possam ser usadas para informar decisões sobre possíveis terapias correspondentes ou estudos clínicos, de acordo com fontes reconhecidas que possam melhorar o desfecho do paciente.

Saiba mais

TruSight Oncology Comprehensive (EU), illumina.com/tsocomprehensive

Determinação do perfil genômico abrangente (CGP), illumina.com/cgp

NextSeq 550Dx System, illumina.com/nextseq550dx

Informações para pedido

Produto	N.º do catálogo
TruSight Oncology Comprehensive (EU) Kit	20063092
TruSight Oncology DNA Control	20065041
TruSight Oncology RNA Control	20065042
Instrumento NextSeq 550Dx	20005715
NextSeq 550Dx High-Output Reagent Kit v2.5 (300 cycles) ^a	20028871

a. Os materiais de consumo de sequenciamento de Classe I têm remessa de lote único, testes de lote de kit, notificação de alteração antecipada e um Certificado de análise disponível para cada lote. Os reagentes são desenvolvidos de acordo com os princípios de controle de projeto, fabricados de acordo com cGMP (current good manufacturing practices, boas práticas de fabricação atuais) e verificados para garantir a conformidade com as especificações.

Apêndice

Estudo do limite de branco

Baixos falsos positivos para o TSO Comprehensive (EU)

Parâmetro	Valor
Falsos positivos para pequenas variantes de DNA	0,0001%
Falsos positivos para ampliações de genes	0%
Falsos positivos para MSI	0%
Falsos positivos para fusões de RNA	0%
Falsos positivos para variantes de splicing de RNA	0%

Os falsos positivos foram avaliados por meio de um estudo de limite de branco usando amostras FFPE normais ou benignas de tecido adjacente. Não foram analisados falsos positivos para TMB, pois não há valor de corte clínico.

Estudos de LoD

LoD: variantes de splicing

Variante de splicing	LoD
<i>MET</i>	18,7
<i>EGFR</i>	24,8

Amostras FFPE de 17 tipos de tecido contendo variantes foram diluídas em vários níveis de teste. Seis observações foram geradas por nível por dois operadores, cada um usando um lote de reagentes e um instrumento diferente. O LoD é definido como o menor valor de analito (p. ex., frequência alélica da variante ou leituras de suporte) que pode ser detectado consistentemente (limite de detecção de 95% ou um erro tipo II de 5%).

LoD: fusões de RNA e variantes de splicing

Fusão	LoD
<i>NCOA4-RET</i>	10
<i>TMPRSS2-ERG</i>	13,2
<i>KIF5B-RET</i>	14,5
<i>ACPP-ETV1</i>	17,2
<i>FGFR3-TACC3</i>	17,5
<i>EML4-ALK</i>	20,2
<i>FGFR1-GSR</i>	23,7
<i>EGFR-GALNT13</i>	24
<i>ESR1-CCDC170</i>	24,3
<i>FGFR2-SRPK2</i>	24,7
<i>HNRNPUL1-AXL</i>	26,3
<i>CD74-ROS1;GOPC</i>	28,2
<i>SPIDR-NRG1</i>	28,2
<i>RAF1-VGLL4</i>	28,5
<i>DHX8;ETV4-STAT3</i>	30,5
<i>MKRN1-BRAF</i>	31,2
<i>BCL2-IGHJ5</i>	44,2
<i>PAX3-FOXO1</i>	54,7

Amostras FFPE de 17 tipos de tecido contendo variantes foram diluídas em vários níveis de teste. Seis observações foram geradas por nível por dois operadores, cada um usando um lote de reagentes e um instrumento diferente. O LoD é definido como o menor valor de analito (p. ex., frequência alélica da variante ou leituras de suporte) que pode ser detectado consistentemente (limite de detecção de 95% ou um erro tipo II de 5%).

LoD: pequenas variantes de DNA e ampliações de genes

Tipo (unidade de medida para LoD)	Classe de variação/ conteúdo genômico	N.º de variantes	Intervalo
Pequenas variantes de DNA (frequência alélica da variante)	SNVs	5	0,016 a 0,064
	MNVs	3	0,022 a 0,048
	Inserção (1 a 2 bp) próxima de repetições de homopolímeros	2	0,086 a 0,104
	Inserção (1 a 2 bp) próxima de repetições de dinucleotídeos	2	0,038 a 0,051
	Inserção (3 a 5 bp)	2	0,030 a 0,056
	Inserção (>5 bp e até 25 bp)	3	0,034 a 0,215
	Deleção (1 a 2 bp) próxima de repetições de homopolímeros	2	0,094 a 0,100
	Deleção (1 a 2 bp) próxima de repetições de dinucleotídeos	2	0,033 a 0,070
	Deleção (3 a 5 bp)	2	0,028 a 0,064
	Deleção (>5 bp e até 25 bp)	2	0,047 a 0,055
Amplificações de gene (fold-change)	Por gene (<i>ERBB2</i> , <i>MET</i>)	2	2,034 a 2,195

Amostras FFPE de 17 tipos de tecido contendo variantes foram diluídas em vários níveis de teste. Seis observações foram geradas por nível por dois operadores, cada um usando um lote de reagentes e um instrumento diferente. O LoD é definido como o menor valor de analito (p. ex., frequência alélica da variante ou leituras de suporte) que pode ser detectado consistentemente (limite de detecção de 95% ou um erro tipo II de 5%).

Reprodutibilidade para estudos de determinação do perfil tumoral

Reprodutibilidade para determinação do perfil tumoral: ampliações de genes

Gene direcionado	Fold-change média ^a	PPC	IC de 95% ^b
<i>MET</i>	5,14	100,0%	92,6%, 100,0%
<i>ERBB2</i>	2,33	100,0%	92,4%, 100,0%

A reprodutibilidade foi testada em três locais (um interno e dois externos), dois operadores por local, três lotes de reagentes, quatro dias de teste e várias corridas do sequenciamento por biblioteca usando 41 amostras de tecido FFPE e uma linhagem celular. PPC (percent positive call, percentagem de identificações positivas); IC, intervalo de confiança

- a. Fold-change média calculada com base nos resultados observados do ensaio.
- b. IC bilateral de 95% calculado pelo método de pontuação de Wilson.

Reprodutibilidade para determinação do perfil tumoral: MSI

Membro do painel	Pontuação média de MSI ^a	PPC	IC de 95% ^b
<i>TPSBD4</i>	60,5	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
<i>TPSBD6</i>	55,7	100,0% (32/32)	89,3%, 100,0%
Todos os membros		100,0% (68/68)	94,7%, 100,0%

A reprodutibilidade foi testada em três locais (um interno e dois externos), dois operadores por local, três lotes de reagentes, quatro dias de teste e várias corridas do sequenciamento por biblioteca usando 41 amostras de tecido FFPE e uma linhagem celular. PPC (percent positive call, percentagem de identificações positivas); IC, intervalo de confiança

- a. Pontuação média de MSI calculada com base nos resultados observados do ensaio.
- b. IC bilateral de 95% calculado pelo método de pontuação de Wilson.

Reprodutibilidade para determinação do perfil tumoral: pequenas variantes de DNA

Gene	Tipo de variante	Variante direcionada (aminoácido)	VAF média ^a	PPC	IC de 95% ^b
<i>APC</i>	Deleção	L1488fsTer19	0,181	100,0% (28/28)	87,9%, 100,0%
<i>APC</i>	Deleção	S1465WfsTer3	0,166	100,0% (40/40)	91,2%, 100,0%
<i>APC</i>	Inserção	T1556NfsTer3	0,227	100,0% (32/32)	89,3%, 100,0%
<i>APC</i>	Inserção	S1465fs*9	0,100	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>ARID1A</i>	Inserção	Q372fs*28	0,084	100,0% (4/4)	51,0%, 100,0%
<i>BRAF</i>	SNV (single nucleotide variant, variante de nucleotídeo único)	V600E	0,045	91,3% (42/46)	79,7%, 96,6%
<i>EGFR</i>	Deleção	E746_A750del	0,112	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>EGFR</i>	SNV (single nucleotide variant, variante de nucleotídeo único)	L858R	0,045	100,0% (38/38)	90,8%, 100,0%
<i>EP300</i>	Deleção	H2324fs *29	0,245	100,0% (44/44)	92,0%, 100,0%
<i>ERBB2</i>	Inserção	Y772_A775dup	0,075	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
<i>IDH1</i>	SNV (single nucleotide variant, variante de nucleotídeo único)	R132H	0,155	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
<i>KRAS</i>	MNV (multi-nucleotide variant, variante de múltiplos nucleotídeos)	G12I	0,111	100,0% (38/38)	90,8%, 100,0%
<i>NOTCH1</i>	Inserção	R1598fs*12	0,146	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>PTEN</i>	Deleção	T319fs*1	0,157	100,0% (44/44)	92,0%, 100,0%
<i>TP53</i>	Inserção	P152_P153dup	0,157	100,0% (2/2)	34,2%, 100,0%
<i>TP53</i>	Inserção	R333HfsTer5	0,154	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%

A reprodutibilidade foi testada em três locais (um interno e dois externos), dois operadores por local, três lotes de reagentes, quatro dias de teste e várias corridas do sequenciamento por biblioteca usando 41 amostras de tecido FFPE e uma linhagem celular. VAF, frequência alélica da variante; PPC, percentagem de identificações positivas; IC, intervalo de confiança

a. VAF média calculada com base nos resultados observados do ensaio.

b. IC bilateral de 95% calculado pelo método de pontuação de Wilson.

Reprodutibilidade para determinação do perfil tumoral: variantes de RNA

Variante direcionada	Tipo de variante	Leituras de suporte médias	PPC	IC de 95% ^b
<i>ACPP-ETV1</i>	Fusão	44,7	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>BCL2-IGHJ5</i>	Fusão	124,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>CD74-ROS1;GOPC</i>	Fusão	56,6	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>DHX8;ETV4-STAT3</i>	Fusão	48,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>EGFR-GALNT13</i>	Fusão	49,8	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>EML4-ALK</i>	Fusão	49,3	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>ESR1-CCDC170</i>	Fusão	45,1	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>FGFR1-GSR</i>	Fusão	61,1	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>FGFR2-SRPK2</i>	Fusão	53,4	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>FGFR3-TACC3</i>	Fusão	53,5	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>HNRNPUL1-AXL</i>	Fusão	58,0	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>KIF5B-RET</i>	Fusão	11,6	91,7% (44/48)	80,4%, 96,7%
<i>MKRN1-BRAF</i>	Fusão	33,4	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>PAX3-FOXO1</i>	Fusão	70,1	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>RAF1-VGLL4</i>	Fusão	15,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>SPIDR-NRG1</i>	Fusão	51,5	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>TMPRSS2-ERG</i>	Fusão	43,5	97,9% (47/48)	89,1%, 99,6%
<i>EGFR VIII</i>	Variante de splicing	64,0	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>Skipping do éxon 14 do MET</i>	Variante de splicing	61,2	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%

A reprodutibilidade foi testada em três locais (um interno e dois externos), dois operadores por local, três lotes de reagentes, quatro dias de teste e várias corridas do sequenciamento por biblioteca usando 41 amostras de tecido FFPE e uma linhagem celular. A PNC (percent negative call, percentagem de identificações negativas) foi de 100% para cada variante de RNA direcionada, exceto para a fusão *FGFR2-SRPK2* (PNC = 99,60% (984/988); IC de 95%: 98,96% a 99,84%). PPC, percentagem de identificações positivas; IC, intervalo de confiança

- a. Leituras de suporte médias calculadas com base nos resultados observados do ensaio.
- b. IC bilateral de 95% calculado pelo método de pontuação de Wilson.

Estudos de precisão analítica

Precisão analítica: variantes de DNA e MSI

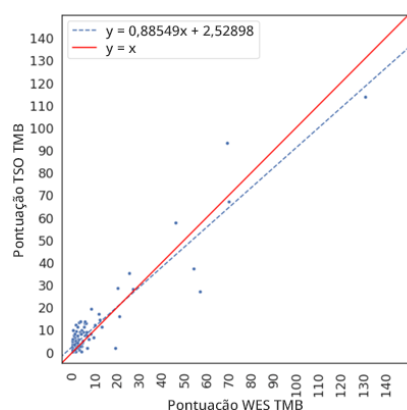
Tipo de variante	Método ortogonal	PPA	NPA
Pequenas variantes de DNA (somáticas)	WES	85% (382/451) (IC de 95%: 81% a 87%)	99,999% (70.000.481/70.000.907) (IC de 95%: 99,999% a 99,999%)
Pequenas variantes de DNA (linha genética)	WES	99,8% (33.163/33.224) (IC de 95%: 99,8% a 99,9%)	99,999% (70.000.481/70.000.907) (IC de 95%: 99,999% a 99,999%)
Amplificações de gene	WES	92% (337/365) (IC de 95%: 89%, 95%)	98,3% (24.000/24.415) (IC de 95%: 98,1%, 98,5%)
MSI (microsatellite instability, instabilidade de microssatélites)	MSI-PCR	93% (40/43) (IC de 95%: 81%, 98%)	99% (150/152) (IC de 95%: 95%, >99%)

A capacidade do TSO Comprehensive (EU) de detectar alterações em centenas de amostras FFPE foi comparada com os resultados obtidos com o método de referência indicado. Pelo menos 48% das variantes somáticas detectadas pelo TSO Comprehensive (EU) não foram detectadas pelo WES porque as frequências alélicas estavam abaixo do limite do WES. Os dados do WES também mostraram evidências da presença de variantes adicionais detectadas pelo TSO Comprehensive (EU), mas com baixo suporte das identificações do WES. Isso sugere que essas variantes não foram detectadas no tumor pelo WES devido a contaminação normal. NPA (negative percent agreement, concordância percentual negativa); PPA (positive percent agreement, concordância percentual positiva); WES (whole-exome sequencing, sequenciamento de exoma completo)

Precisão analítica: variantes de RNA

Tipo de variante	Método ortogonal	PPA	NPA
Fusões	<ul style="list-style-type: none"> Sequenciamento de exoma completo de RNA (RNGS1) Painel de fusão de NGS direcionado (RNGS2) ddPCR (droplet digital PCR, PCR digital em gotículas) 	82% (63/77) (IC de 95%: 72%, 89%)	99,9% (13821/13839) (IC de 95%: 99,8%, 99,9%)
Variantes de splicing	qPCR	57% (4/7) (IC de 95%: 25%, 84%)	100% (230/230) (IC de 95%: 98%, 100%)

A capacidade do TSO Comprehensive (EU) de detectar alterações em centenas de amostras FFPE foi comparada com os resultados obtidos com o método de referência indicado. O TSO Comprehensive (EU) detectou 41 fusões ignoradas por abordagens ortogonais. O LoD para RNGS1 foi de 4 a 8× o do TSO Comprehensive (EU), levando ao uso de métodos adicionais com maior sensibilidade, mas menos variedade de fusões. Confirmadas 41 fusões adicionais detectadas pelo TSO Comprehensive usando ddPCR. As pontuações de PPA e NPA para fusões representam um composto dos três métodos ortogonais. Três amostras que foram identificadas como positivas para deleções do éxon 14 do MET por qPCR mas não pelo TSO Comprehensive (EU) tiveram um Ct médio >37, que está abaixo do nível de LoD do TSO Comprehensive (EU). NPA, concordância percentual negativa; PPA, concordância percentual positiva; RNGS, sequenciamento de RNA de última geração.



Precisão analítica: TMB; a capacidade do TSO Comprehensive (EU) de detectar TMB em >100 amostras FFPE foi comparada com os resultados obtidos com WES. Os resultados indicam uma correlação de Pearson de 0,94.

Referências

- Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. [Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients](#). *Nat Med*. 2017;23(6):703-713. doi:10.1038/nm.4333
- Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, et al. [Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer](#). *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5939-5947. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0412
- Gutierrez ME, Choi K, Lanman RB, et al. [Genomic Profiling of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Community Settings: Gaps and Opportunities](#). *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):651-659. doi:10.1016/j.clcc.2017.04.004
- Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. [Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database](#). *JAMA*. 2019;321(14):1391-1399. doi:10.1001/jama.2019.3241
- Kato S, Kim KH, Lim HJ, et al. [Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy](#). *Nat Commun*. 2020;11:4965 (2.020). doi.org/10.1038/s41467-020-18613-3
- Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, et al. [Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer](#). *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):258-268. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.021
- U.S. Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Site da FDA. [fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors). Lançado em 17 de junho de 2020. Acessado em 7 de outubro de 2020.
- Tray N, Weber JS, Adams S. [Predictive Biomarkers for Checkpoint Immunotherapy: Current Status and Challenges for Clinical Application](#). *Cancer Immunol Res*. 2018;6(10):1122-1128. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0214
- Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. [Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types](#). *Nat Genet*. 2019;51(2):202-206. doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8
- U.S. Food & Drug Administration. FDA Approves First-Line Immunotherapy for Patients with MSI-H/bMMR Metastatic Colorectal Cancer. Site da FDA. [fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer). Lançado em 29 de junho de 2020. Acessado em 7 de outubro de 2020.
- Illumina and Loxo Oncology to Partner on Developing Next-Generation Sequencing-Based Pan-Cancer Companion Diagnostics. [businesswire.com/news/home/20180410005649/en/](https://www.businesswire.com/news/home/20180410005649/en/). Lançado em 10 de abril de 2018. Acessado em 22 de fevereiro de 2021.
- As Lilly deal closes, Bayer secures full rights to Loxo's Vitrakvi. [biopharmadive.com/news/as-lilly-deal-closes-bayer-secures-full-rights-to-loxos-vitrakvi/548584/](https://www.biopharmadive.com/news/as-lilly-deal-closes-bayer-secures-full-rights-to-loxos-vitrakvi/548584/). Lançado em 15 de fevereiro de 2019. Acessado em 22 de fevereiro de 2021.
- Illumina. TruSight Oncology Comprehensive Package Insert. support.illumina.com/sequencing/sequencing_kits/trusight-oncology-comprehensive.html. Acessado em 25 de maio de 2022.
- Roche, Illumina Partner on Next-Generation Sequencing IVD, CDx Development, Marketing. [genomeweb.com/businessnews/roche-illumina-partner-next-generation-sequencingivd-cdx-development-marketing#](https://www.genomeweb.com/businessnews/roche-illumina-partner-next-generation-sequencingivd-cdx-development-marketing#). YWhVkhMKUk. Lançado em 13 de janeiro de 2020. Acessado em 22 de fevereiro de 2021.
- Illumina Announces New and Expanded Oncology Partnerships with Bristol Myers Squibb, Kura Oncology, Myriad Genetics, and Merck to Advance Comprehensive Genomic Profiling. [businesswire.com/news/home/20210111005930/en/Illumina-Announces-New-and-Expanded-Oncology-Partnerships-with-Bristol-Myers-Squibb-Kura-Oncology-Myriad-Genetics-and-Merck-to-Advance-Comprehensive-Genomic-Profiling](https://www.businesswire.com/news/home/20210111005930/en/Illumina-Announces-New-and-Expanded-Oncology-Partnerships-with-Bristol-Myers-Squibb-Kura-Oncology-Myriad-Genetics-and-Merck-to-Advance-Comprehensive-Genomic-Profiling). Lançado em 11 de janeiro de 2021. Acessado em 22 de fevereiro de 2021.
- Illumina Partners with Merck to Develop and Commercialize Companion Diagnostic and Research Tests for Use in Identifying Specific Cancer Mutations. [prnewswire.com/news-releases/illumina-partners-with-merck-to-develop-and-commercialize-companion-diagnostic-and-research-tests-for-use-in-identifying-specific-cancer-mutations-301369838.html](https://www.prnewswire.com/news-releases/illumina-partners-with-merck-to-develop-and-commercialize-companion-diagnostic-and-research-tests-for-use-in-identifying-specific-cancer-mutations-301369838.html). Lançado em 7 de setembro de 2021. Acessado em 14 de outubro de 2021.
- Illumina. Illumina and Kartos Therapeutics Announce New Oncology Partnership to Develop an NGS-Based TP53 Companion Diagnostic. [illumina.com/company/news-center/press-releases/2021/12b6e4a6-3f52-407e-8200-8fa72712a980.html](https://www.illumina.com/company/news-center/press-releases/2021/12b6e4a6-3f52-407e-8200-8fa72712a980.html). Lançado em 2021. Acessado em 9 de fevereiro de 2024.
- Mayo Clinic Laboratories. EGFR - Specimen: EGFR Gene, Mutation Analysis, 29 Mutation Panel, Tumor. Site do Mayo Clinic Laboratories. [mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404](https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
- ARUP Laboratories. EGFR Mutation Detection by PyroSequencing. Site do ARUP Laboratories. [ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440](https://www.ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
- Abbott. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit. [molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/ALK-US-CE-Clinical-PI_R3_mw001_3060.pdf](https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/ALK-US-CE-Clinical-PI_R3_mw001_3060.pdf). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
- NeoGenomics Laboratories. MET Exon 14 Deletion Analysis | NeoGenomics Laboratories. Site do NeoGenomics Laboratories. [neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis](https://www.neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
- Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for BRAF MUTATION ANALYSIS. Site do Geisinger Medical Laboratories. [geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm](https://www.geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
- Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for KRAS MUTATION ANALYSIS. Site do Geisinger Medical Laboratories. [geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm](https://www.geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm). Acessado em 9 de fevereiro de 2021.

24. Analysis provided courtesy of Velsera based on the TSO Comprehensive (EU) Knowledge Base. Atualizado em março de 2023.
25. Illumina. TruSight Oncology UMI Reagents. Site da Illumina. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf>. Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
26. Illumina. NextSeq 550Dx Instrument. Disponível em <https://science-docs.illumina.com/documents/Instruments/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591.pdf>. Acessado em 9 de fevereiro de 2021.
27. Velsera. Genomic Knowledge Base for Clinical Next-Generation Knowledge. Site da Velsera. pierianDX.com/genomic-knowledge-base. Acessado em 2 de outubro de 2023.

Declaração de uso previsto

O TruSight Oncology Comprehensive (EU) é um teste de diagnóstico *in vitro* que usa sequenciamento direcionado de última geração para detectar variantes em 517 genes usando ácidos nucleicos extraídos de amostras de tecido tumoral FFPE de pacientes com neoplasias malignas sólidas usando o instrumento Illumina® NextSeq™ 550Dx. O teste pode ser usado para detectar variantes de nucleotídeo único, variantes de múltiplos nucleotídeos, inserções, deleções e ampliações de genes do DNA e fusões de genes e variantes de splicing do RNA. O teste também informa uma pontuação da TMB e a situação da MSI.

O teste se destina a ser um diagnóstico complementar para identificar pacientes com câncer para tratamento com a terapia direcionada indicada na [Tabela 9](#), de acordo com a rotulagem aprovada do produto terapêutico. Além disso, o teste se destina a fornecer informações da determinação do perfil tumoral para uso por profissionais de saúde qualificados de acordo com as diretrizes profissionais e não é conclusivo nem prescritivo para o uso rotulado de qualquer produto terapêutico específico.

Tabela 9: indicação de diagnóstico complementar

Tipos de tumor	Biomarcadores	Terapia direcionada
Tumores sólidos	Fusões de genes <i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>	VITRAKVI (larotrectinib)



+1 (800) 809-4566, ligação gratuita (EUA) | tel. +1 (858) 202-4566
 techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais pertencem à Illumina, Inc. ou aos respectivos proprietários. Para obter informações específicas sobre marcas comerciais, consulte www.illumina.com/company/legal.html.
 M-EMEA-00069 PTB v5.0