

# TruSight<sup>™</sup> Oncology Comprehensive (EU)

Eine IVD-Kit-Lösung mit  
CE-Kennzeichnung für  
umfassendes genomisches  
Profiling (CGP, Comprehensive  
Genomic Profiling)

- Ermitteln Sie verwertbare Biomarker für > 28 solide Tumorarten anhand einer minimalen Biopsieprobe vom Patienten.
- Bewerten Sie gleichzeitig aktuelle und neue Biomarker aus Leitlinien für die klinische Praxis, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien.
- Stellen Sie einen leicht verständlichen, klinisch relevanten Befund für fundierte Therapieentscheidungen innerhalb von 4 bis 5 Tagen bereit.
- Bieten Sie in Ihrer Einrichtung CGP-Tests an und positionieren Sie sich so als Anbieter von Präzisionsmedizin.

**illumina**<sup>®</sup>

## Eine Revolution in der Krebsdiagnostik

Das umfassende genomische Profiling (CGP, Comprehensive Genomic Profiling) verändert die Krebsdiagnostik grundlegend. Angesichts der steigenden Zahl verwertbarer Biomarker, zugelassener Therapien und wissenschaftlicher Studien können Biomarker-Einzeltests und gezielte Hotspot-Panels nicht mehr mithalten, wodurch sich das Risiko erhöht, dass wichtige Informationen nicht erfasst werden. Außerdem werden mit diesen Methoden bestimmte aktuelle und neue Immuntherapie-Antwortsignaturen wie die Tumormutationslast (TMB, Tumor Mutational Burden) nicht erkannt. Eine Möglichkeit, die Herausforderung einer ständig wachsenden Anzahl potenzieller Therapien und Biomarker anzugehen, ist das auf Sequenzierung der nächsten Generation (NGS, Next-Generation Sequencing) basierende CGP. Das CGP bietet in einem einzigen Test eine umfassende Ansicht der Genetik eines Tumors. Dabei werden Informationen zu Hunderten von Biomarkern erfasst, um zu klinisch verwertbaren Ergebnissen zu kommen, die molekular abgestimmte Therapien und bessere Ergebnisse für Patienten ermöglichen.<sup>1-6</sup>

Das Anbieten von CGP-Tests in der eigenen Einrichtung bringt zahlreiche Vorteile mit sich. So behalten Sie beispielsweise die Kontrolle über die Biopsien und Daten der Patienten und können sich besser als Anbieter von Präzisionsmedizin positionieren und Ihren Anteil an der Patientenversorgung ausbauen. Gleichwohl kann das CGP komplexe Herausforderungen mit sich bringen, wenn es als eigenentwickelter Labortest (LDT, Laboratory

Developed Test) umgesetzt wird. TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) vereinfacht diese schwierige Aufgabe. Als geprüfte IVD-Kit-Lösung mit CE-Kennzeichnung bietet TSO Comprehensive (EU) einen optimierten CGP-Workflow, der mit der DNA oder RNA beginnt und mit klinisch verwertbaren Ergebnissen endet. Alle Reagenzien und Varianten-Calling-Pipelines werden ausgiebig durch Illumina geprüft, um Zeit- und Arbeitsaufwand der Prüfung einer neuen Lösung zu minimieren und die Implementierung zu vereinfachen.

## Über TSO Comprehensive (EU)

TSO Comprehensive (EU) ist der erste im Handel erhältliche CGP-Kit-Test für die *In-vitro*-Diagnostik (IVD), der sowohl DNA- als auch RNA-Inhalte umfasst. Mit der NGS-basierten Lösung werden 517 krebsassoziierte Gene mit bekannter klinischer Relevanz gleichzeitig in einem einzigen integrierten Workflow analysiert (Abbildung 1, Tabellen 1-4). Der Test umfasst ein Reagenzien-Kit zur Bibliotheksvorbereitung und Sequenzierung sowie automatisierte Software-Pipelines, mit denen Varianten identifiziert, Ergebnisse interpretiert und klinisch verwertbare Befunde erstellt werden können. Die Sequenzierung erfolgt auf dem NextSeq™ 550Dx System, ein IVD-Gerät mit CE-Kennzeichnung. Dank dieser Lösung können Labore CGP-Tests anbieten, die zeitnah und zuverlässig Informationen zu relevanten Biomarkern gemäß Primärliteratur, Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien ausgeben – und das in kürzerer Zeit und mit weniger Biopsieprobenmaterial als bei derzeitigen iterativen Methoden.

### Vollautomatische Sequenzierung und Datenanalyse



Abbildung 1: TSO Comprehensive-Workflow: Mit TSO Comprehensive (EU) können bis zu sieben Patientenproben und zwei Kontrollproben pro Lauf verarbeitet werden. Für die Bibliotheksvorbereitung und -anreicherung werden zwei Tage benötigt. Sequenzierung der Proben, Base-Calling, Qualitätssicherung, Varianten-Calling, Interpretation und Erstellung eines klinischen Befunds werden vom vollautomatischen Workflow des NextSeq 550Dx System übernommen. Der gesamte Workflow kann in 4 bis 5 Tagen abgeschlossen werden.

Tabelle 1: TSO Comprehensive (EU) im Überblick

Merkmal	Beschreibung <sup>a</sup>
Sequenziersystem	NextSeq 550Dx System
Durchsatz von Patientenproben	bis zu 7 Patienten- und 2 Kontrollproben (1 positive und 1 negative Kontrollprobe) pro Sequenzierungslauf
Panelinhalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 517 Gene für kleine Varianten</li> <li>• 23 Gene für Fusionen</li> <li>• 2 Gene für Spleißvarianten (<i>MET</i>, <i>EGFR</i>)</li> <li>• 2 Gene für Amplifikationen (<i>ERBB2</i>, <i>MET</i>)</li> <li>• TMB und MSI</li> </ul>
Erkannte Variantentypen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA-Varianten: SNVs, MNVs, Insertionen, Deletionen, Genamplifikationen</li> <li>• RNA-Varianten: Fusionen, Spleißvarianten</li> <li>• Komplexe genomische Signaturen: TMB und MSI</li> </ul>
Erforderliche DNA-Zugabe	40 ng genomische DNA
Erforderliche RNA-Zugabe	40 ng RNA insgesamt
Erforderliche FFPE-Zugabe	Empfohlenes Gewebevolumen $\geq 1 \text{ mm}^3$ Gewebe Mindestens 20 % Tumorgehalt (nach Fläche) zur Erkennung somatischer Treibermutationen erforderlich, $\geq 30 \%$ Tumorgehalt zur Erkennung von MSI-high erforderlich
Anzahl der Biopsieträger	Mindestens 5 empfohlen (10- $\mu\text{M}$ -Abschnitte, je 20 $\text{mm}^2$ Gewebefläche)
Assay-Zeit insgesamt	4–5 Tage von der Nukleinsäure bis zum klinischen Befund
Nachweisgrenze	Siehe Anhang
Falsch positive Ergebnisse nach DNA-Variantentyp	Genamplifikationen, 0 % Kleine DNA-Varianten, 0,0001 % MSI, 0 % TMB, n. z.
Falsch positive Ergebnisse nach RNA-Variantentyp	RNA-Fusionen, 0 % RNA-Spleißvarianten, 0 %

a. n. z., nicht zutreffend

## Umfassendes Biomarker-Profilung

Einzelgentests und gezielte Hotspot-Panels bieten nur eine begrenzte Anzahl von Analysezielen und Variantentypen, die erkannt werden können. Das CGP mit TSO Comprehensive (EU) überwindet diese Einschränkungen und ermöglicht die gleichzeitige Analyse von 517 Genen mit bekannten Krebsassoziationen bei mehr als 28 soliden Tumorarten in einem einzigen Assay (Tabellen 2–4). Mit dem Test können mehrere DNA- und RNA-Variantentypen ermittelt werden, darunter Einzelnukleotid-Varianten (SNVs, Single-Nucleotide Variants), Mehrfachnukleotid-Varianten (MNVs, Multiple Nucleotide Variants), Insertionen/Deletionen (Indels), Genamplifikationen, Fusionen und Spleißvarianten (Abbildung 2). Außerdem können mit dem Test neue Immuntherapie-Biomarker (d. h. TMB<sup>7</sup> und Mikrosatelliteninstabilität (MSI)<sup>8–10</sup>) erkannt werden. Die Inhalte bieten eine signifikante Coverage wichtiger Richtlinien für verschiedene Tumorarten und Gene, die Gegenstand klinischer Studien sind (Abbildung 3, Tabelle 5). Da TSO Comprehensive (EU) sehr umfassend ist, wird die Wahrscheinlichkeit maximiert, einen positiven Biomarker zu finden.

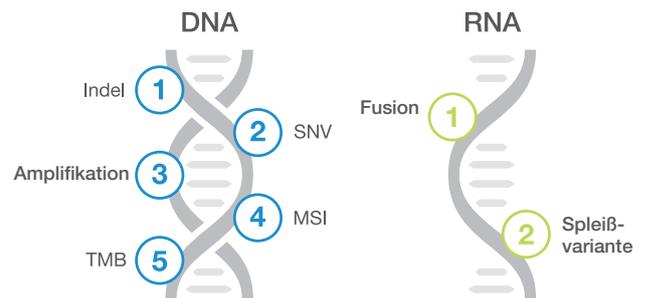


Abbildung 2: Von TSO Comprehensive (EU) erkannte Variantentypen und genomische Signaturen

## Begleitdiagnostische Indikationen

Im Rahmen von Partnerschaften mit verschiedenen Pharmaunternehmen entwickelt Illumina eine wachsende Pipeline begleitdiagnostischer Indikationen (CDx, Companion Diagnostics). Anhand dieser Informationen können Patienten identifiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ansprechen. TSO Comprehensive (EU) ist derzeit als CDx-Test zur Identifizierung von Krebspatienten mit soliden Tumoren indiziert, die positiv auf *NTRK1*-, *NTRK2*- bzw. *NTRK3*-Genfusionen getestet wurden und gemäß der zugelassenen therapeutischen Kennzeichnung für die Behandlung mit VITRAKVI® (Larotrectinib) geeignet sind.<sup>11–13</sup> Weitere CDx-Indikationen befinden sich derzeit in der Entwicklung und werden aufgenommen, sobald sie die behördlichen Zulassungen erhalten haben (Tabelle 6).

Tabelle 2: In TSO Comprehensive (EU) enthaltene DNA-Inhalte

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	ZFXH3
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

Die grau schattierten Inhalte werden auf Genamplifikationen analysiert.

Pan-Cancer: <i>BRAF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, MSI, TMB</i>													
Gene mit klinisch relevanten Biomarkern*												Gene mit potenziell klinisch relevanten Biomarkern†	
	<b>Brust</b>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ESR1</i>	<i>PALB2</i>	<i>PIK3CA</i>						180
	<b>Kolorektal</b>	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>									166
	<b>Knochen</b>	<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
	<b>Lunge</b>	<i>ALK</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NUTM1</i>	<i>ROS1</i>					223
	<b>Melanom</b>	<i>KIT</i>	<i>NRAS</i>	<i>ROS1</i>									172
	<b>Eierstock</b>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>FOXL2</i>									149
	<b>ZNS‡</b>	<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
	<b>Prostata</b>	<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
	<b>Schild-drüse</b>	<i>HRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>TERT</i>								165
	<b>Uterus und Zervix</b>	<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
	<b>Andere solide Tumoren</b>	<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>							

Abbildung 3: Gene mit wichtigen verwertbaren Biomarkern für verschiedene solide Tumorarten: Die aufgeführten Gene stellen eine Untergruppe der im TSO Comprehensive (EU)-Panel enthaltenen Gene dar. Die Inhaltsanalyse wurde von Velsera auf Grundlage der Knowledge Base v8.5 (Februar 2023) der IVD-Software bereitgestellt.

\* Mit aktuellen Arzneimittelkennzeichnungen oder Leitlinien verknüpfte Gene.

† Basierend auf Evidenz in wissenschaftlicher Literatur, Präsenz in klinischen Studien oder mit Kennzeichnungen in anderen Histologien verknüpft.

‡ ZNS, zentrales Nervensystem.

Tabelle 3: In TSO Comprehensive (EU) enthaltene RNA-Inhalte

<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>	

Die aufgeführten Gene werden auf bekannte und neuartige Fusionen untersucht.

Tabelle 4: In TSO Comprehensive (EU) enthaltene Spleißvarianten

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

Tabelle 5: Coverage der Inhalte von TSO Comprehensive (EU)

49 Richtlinien für die klinische Praxis
117 Arzneimittelkennzeichnungen
ca. 680 in Europa durchgeführte klinische Studien

Von Velsera bereitgestellte Analyse, basierend auf der Knowledge Base der TSO Comprehensive (EU) Software. Stand: Februar 2023.

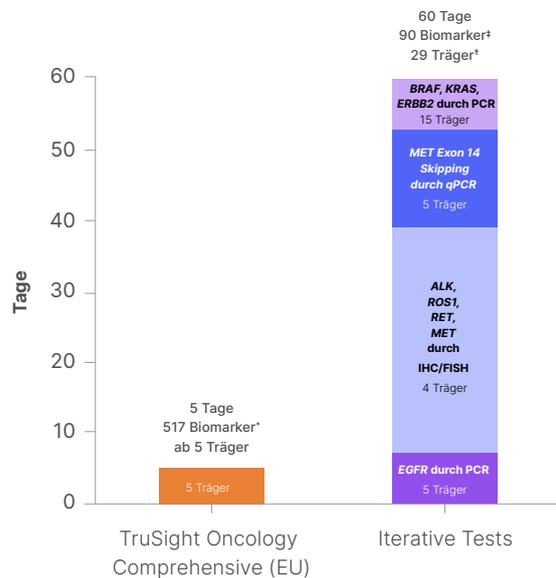
Tabelle 6: CDx-Indikationen

CDx-Indikation	Partner
Positiv auf <i>NTRK1</i> -, <i>NTRK2</i> - oder <i>NTRK3</i> -Genfusionen getestete solide Tumoren für die Behandlung mit VITRAKVI (Larotrectinib)	Bayer <sup>11-13</sup>
In Entwicklung	
<i>ROS1</i>	Roche <sup>14</sup>
<i>RET</i>	Eli Lilly <sup>11</sup>
<i>EGFR</i>	Interne Entwicklung
<i>HRD</i>	Myriad Genetics, Merck <sup>15, 16</sup>
<i>TP53</i>	Kartos Therapeutics <sup>17</sup>
MSI	Bristol Myers Squibb <sup>15</sup>

Die CDx-Entwicklungen beziehen sich auf das TSO Comprehensive (EU)-Portfolio. Die Verfügbarkeit der einzelnen CDx-Indikationen variiert regional und ist abhängig von unterschiedlichen Zeiterfordernissen für Therapie- und Testzulassungen je nach Region.

### Mehr Informationen, geringere Probenmenge, weniger Zeitaufwand

TSO Comprehensive (EU) bietet im Vergleich zu derzeitigen iterativen Testmethoden mehr Informationen aus geringerer Probenmenge in kürzerer Zeit. Ein Patient mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Carcinoma) durchläuft mit herkömmlichen Testmethoden beispielsweise bis zu sechs unterschiedliche Tests, die 29 Probenträger und mehr als 42 Tage benötigen, um Ergebnisse für neun Biomarker zu erhalten – gefolgt von der Zeit für die Analyse und Interpretation zum Entwickeln eines Behandlungsplans.<sup>18-23</sup> Dagegen benötigt ein CGP-Test mithilfe von TSO Comprehensive (EU) normalerweise nur fünf Träger und bis zu fünf Tage, um einen verwertbaren Befund mit Informationen zu über 500 Biomarkern sowie möglichen Therapien und klinischen Studien zu erstellen (Abbildung 4).



\* Enthält komplexe genomische Signaturen  
 † Enthält keine Träger, die für HE-Färbung oder andere Erstdiagnosen erforderlich sind  
 ‡ Enthält keine neueren Biomarker wie NTRK, TMB, MSI

Abbildung 4: Vorteile von TSO Comprehensive (EU) im Vergleich zu iterativen Tests: Das Beispiel zeigt mögliche Testverläufe eines NSCLC-Patienten. Das CGP mit TSO Comprehensive (EU) bietet im Vergleich zu iterativen Einzelgentests eine deutlich größere Coverage in kürzerer Zeit und bei geringerer Probenmenge.<sup>18-23</sup>

## Ein einziger, leicht verständlicher, verwertbarer klinischer Befund

Die Ergebnisse von TSO Comprehensive (EU) werden, unterstützt durch eine von Experten gepflegte Knowledge Base, in einem einzelnen optimierten und verwertbaren Befund dargestellt. Um signifikante Varianten zu ermitteln, müssen nicht mehr verschiedene Befunde von Tests zusammengesucht werden, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurden. Im TSO Comprehensive (EU)-Befund werden Varianten anhand verschiedener Stufen nach klinischer Relevanz klassifiziert, was zu fundierten Therapieentscheidungen in Einklang mit klinischen Leitlinien beiträgt (Abbildung 5). Der abschließende Befund enthält Folgendes:

- Informationen zur Patientenprobe: Proben-ID, Tumorart, Geschlecht, Qualitätssicherungsanalyse, Lauf-ID sowie Knowledge Base-Details
- Begleitdiagnostische Ergebnisse: ermittelte Varianten oder Biomarker, bei denen eine bestimmungsgemäße Verwendung als Begleitdiagnostik für die Probe beurteilt wurde
- Genomische Ergebnisse mit Evidenz für klinische Signifikanz: erkannte Varianten mit Evidenz für klinische Signifikanz (therapeutisch, prognostisch oder diagnostisch), basierend auf Informationen in von der FDA und/oder der EMA zugelassenen Arzneimittelkennzeichnungen oder in ASCO- bzw. ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis für die Tumorart des Patienten, wie in der Knowledge Base angegeben<sup>24\*</sup>
- Genomische Ergebnisse mit potenzieller klinischer Signifikanz: erkannte Varianten, die eine potenzielle klinische Signifikanz (therapeutisch, prognostisch oder diagnostisch) basierend auf Informationen in von der FDA und/oder der EMA zugelassenen Arzneimittelkennzeichnungen oder in ASCO- bzw. ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis für eine andere Tumorart aufweisen, die aufgrund genomischer Eigenschaften und Tumorart die Eignungskriterien für eine klinische Studie erfüllen oder mit Evidenz für eine potenzielle klinische Signifikanz in der Primärliteratur für die Tumorart des Patienten, wie in der Knowledge Base und dem unterstützenden Regelmodul angegeben<sup>24\*</sup>

\* ASCO, American Society of Clinical Oncology; EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); ESMO, European Society for Medical Oncology; FDA, Food and Drug Administration.

## Validierte Lösung

TSO Comprehensive (EU) ist ein validierter Probe-zu-Ergebnis-Test für das CGP, der ein Reagenzien-Kit, ein Sequenziersystem (Tabelle 7) sowie Analysesoftware enthält. Der Test wurde mithilfe eines strikten Designkontrollverfahrens entwickelt und anhand von > 350 eindeutigen FFPE-Proben und > 55 unterschiedlichen Tumorarten validiert. Die Ergebnisse wurden mit orthogonalen Methoden verglichen, um präzise, reproduzierbare und konsistente Daten zu gewährleisten.

## Verwendung von TSO Comprehensive (EU)

TSO Comprehensive (EU) bietet einen optimierten Workflow von der Probenzugabe bis hin zum abschließenden klinischen Befund. Nach einem zweitägigen Protokoll zur Bibliotheksvorbereitung werden die Proben mit einer Fließzelle in das Sequenziersystem geladen, das die übrigen Schritte des Tests vollautomatisch ausführt – einschließlich Sequenzierung, Varianten-Calling, Interpretation und Befunderstellung. Der gesamte Test, von der Extraktion der Nukleinsäuren bis zum klinischen Befund, kann in nur vier Tagen abgeschlossen werden (Abbildung 1).

Tabelle 7: Verifizierungsstudien mit TSO Comprehensive (EU)

Genauigkeits- und klinische Überbrückungsstudien für den Nachweis von Fusionen bei den Genen <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> und <i>NTRK3</i> .	Bibliotheksstabilität
Analytische Genauigkeit	Leerwertgrenze
Assay-Workflow – Zuverlässigkeitsprüfung	Nachweisgrenze
Kreuzkontamination	Bewertung des Kits zur Extraktion der Nukleinsäuren
Bewertung externer Kontrollen	Echtzeitstabilität
Zuverlässigkeitsprüfung der Zugabetitration für Nukleinsäuren	Reproduzierbarkeit
Störende Substanzen	Stabilität von FFPE-Gewebe auf Trägern
Anbruchstabilität der Kits	Präzision im Labor
Transportstabilität des Kits	

- 1 Informationen zur Patientenprobe
- 2 „Companion Diagnostic Results“ (Ergebnisse der Begleitdiagnostik)
  - Erkannte Begleitdiagnostik-Varianten/-Biomarker sowie zugehörige Therapieindikationen
- 3 „Genomic findings with evidence of clinical significance“ (Genomische Befunde mit nachgewiesener klinischer Signifikanz)
  - Variantenname und genomische Details
- 4 „Genomic findings with potential clinical significance“ (Genomische Befunde mit potenzieller klinischer Signifikanz)
  - Enthält TMB, MSI

- 5 „Companion Diagnostics QC“ (Begleitdiagnostik-Qualitätssicherung)
  - Positionen mit unzureichender Coverage für die Bestimmung kleiner Varianten
- 6 „Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated“ (Ausgewertete Begleitdiagnostik-Anwendungszwecke)
  - Umfasst Tumorart, Biomarker und geeignete Therapie

- 7 Testinformationen
  - Beschreibung der Genomik-Ergebnisse
  - Überprüfung der Knowledge Base
  - Variantenbeschreibung
  - Einschränkungen des Tests

- 8 Testinformationen, Fortsetzung
  - Getestete Gene und Varianten

Abbildung 5: Klinischer Befund für TSO Comprehensive: Im Befund aufgeführt werden Begleitdiagnostik-Ergebnisse sowie als klinisch signifikant oder potenziell klinisch signifikant eingestufte Varianten. Grundlage dafür ist eine von Experten kuratierte Knowledge Base, die klinische Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen, klinische Studien sowie Literatur mit Peer-Review umfasst. Die leicht verständliche Ausgabe unterstützt fundierte Therapieentscheidungen.

## Bibliotheken vorbereiten

TSO Comprehensive (EU) kann als Zugabematerial DNA und RNA verwenden, die gleichzeitig aus derselben Probe extrahiert werden. Bei der Verwendung von DNA beginnt die Probenvorbereitung mit dem Schneiden genomischer DNA (gDNA). Bei der Verwendung von RNA als Ausgangsmaterial besteht der erste Schritt in der reversen Transkription der Probe in cDNA. Geschnittene gDNA und cDNA werden gleichzeitig in sequenzierergerechte Bibliotheken umgewandelt.

Während der Bibliotheksvorbereitung werden den gDNA- oder cDNA-Fragmenten eindeutige molekulare Identifikatoren (UMIs, Unique Molecular Identifiers)<sup>25</sup> hinzugefügt. Diese UMIs ermöglichen die Erkennung von Varianten bei niedriger Variantenallelfrequenz (VAF) und verhindern zugleich Fehler, sodass eine hohe Spezifität gewährleistet werden kann.

## Zielgerichtete Verarbeitung durch Anreicherung von Bibliotheken

Die Bibliotheksvorbereitung basiert auf bewährter Hybriderfassungsschemie unter Verwendung biotinylierter Sonden und Streptavidin-beschichteter magnetischer Beads, um ausgewählte Ziele von DNA- und RNA-basierten Bibliotheken zu reinigen. Regionen von Interesse werden an biotinylierten Sonden hybridisiert, magnetisch heruntergezogen und anschließend eluiert, um den Bibliothekspool anzureichern. Bei der auf Hybridisierung basierenden Anreicherung handelt es sich um eine nützliche Strategie zur Analyse genetischer Varianten in einer bestimmten Probe sowie zur zuverlässigen Sequenzierung von Exomen bzw. einer großen Anzahl von Genen (z. B. > 50 Gene).

Die Hybriderfassungsschemie bietet mehrere Vorteile gegenüber der Amplikon-Sequenzierung, darunter Datenergebnisse mit weniger Artefakten und Verlusten sowie die Möglichkeit der Anreicherung größerer Panels. Außerdem ist Hybriderfassungsschemie fusionsunabhängig, was die Erkennung und Charakterisierung bekannter und neuer Fusionen ermöglicht.

## Leistungsstarkes Sequenzierungsgerät für die Diagnose

Die vorbereiteten TSO Comprehensive (EU)-Bibliotheken werden auf dem NextSeq 550Dx System sequenziert (Abbildung 6). Beim NextSeq 550Dx System handelt es sich um ein IVD-Gerät mit CE-Kennzeichnung, mit dem klinische Labore NGS-basierte IVD-Assays entwickeln und ausführen können. Das NextSeq 550Dx System bietet folgende Funktionen:

- Eine feste Konfiguration mit Änderungskontrolle, mit der Labore derzeitige und künftige klinische Testoptionen nutzen können
- Hochdurchsatzkapazität für einen erweiterten Betrieb zwecks längerer, tiefergehender Studien oder einer höheren Anzahl von Läufen für Patientenproben
- Flexible Analyse von der Sequenzierung kleiner Panels über WGS- und NGS-Anwendungen bis hin zu Microarray-Studien

Dank vorgefüllter Reagenzienkartuschen kann ein Lauf mit dem NextSeq 550Dx System einfach durch Auftauen und Laden gestartet werden, sodass der manuelle Aufwand gerade einmal 30 Minuten beträgt. Über die intuitive Benutzeroberfläche können Benutzer nach minimaler Schulungs- und Einrichtungszeit verschiedene Anwendungen ausführen. Das NextSeq 550Dx System liefert > 90 Gb hochwertiger Daten mit über 75 % sequenzierten Basen bei einem Qualitäts-Score von mindestens Q30 in weniger als zwei Tagen.<sup>26</sup>



Abbildung 6: Das NextSeq 550Dx System: Das NextSeq 550Dx System (im Dx-Modus) wurde nach den Prinzipien der Designkontrolle entwickelt und unter Einhaltung der Richtlinien für gute Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice) hergestellt. Es unterstützt einen vollautomatischen TSO Comprehensive (EU)-Workflow von der Sequenzierung bis zur Erstellung des abschließenden klinischen Befunds.

## Batchdurchsatz von Patientenproben

Durch die Verwendung von TSO Comprehensive (EU) mit dem NextSeq 550Dx System können Labore bis zu sieben Patientenproben<sup>†</sup> mit zwei Kontrollen pro Sequenzierungslauf in 4 bis 5 Tagen verarbeiten.

<sup>†</sup> Die Anzahl der Patientenproben variiert je nach Anzahl der ausgeführten Kontrollen.

## Varianten-Calling, Interpretation und Befunderstellung

Sämtliche Analysen für TSO Comprehensive (EU) werden auf dem NextSeq 550Dx System automatisch mithilfe des Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module durchgeführt. Das Modul im Gerät vereinfacht die Laufkonfiguration und führt Sekundäranalysen der Sequenzierungsergebnisse durch, darunter Demultiplexing, FASTQ-Dateierstellung, Alignment und Varianten-Calling:

- Durch Demultiplexing werden Daten aus zusammengefassten Bibliotheken anhand der eindeutigen Sequenzindizes, die während der Bibliotheksvorbereitung hinzugefügt wurden, getrennt.
- Die temporären FASTQ-Dateien enthalten die Sequenzierungs-Reads für jede Probe sowie die Qualitäts-Scores. Dabei werden Reads aus Clustern ausgeschlossen, die den Filter nicht passiert haben.
- Die Sequenzierungs-Reads werden an einem Referenzgenom ausgerichtet, um Beziehungen zwischen den Sequenzen zu ermitteln, und erhalten einen Score basierend auf Regionen mit Ähnlichkeiten. Die ausgerichteten Reads werden in Dateien im BAM-Format (Binary Alignment Map) gespeichert.
- Anhand separater Algorithmen für die aus DNA- und RNA-Proben erstellten Bibliotheken wird ein Calling von kleinen DNA-Varianten, Genamplifikationen, TMB und MSI für DNA-Proben sowie von Fusionen und Spleißvarianten für RNA-Proben mit hoher Spezifität durchgeführt.

Das Analysesoftware-Modul generiert mehrere temporäre Dateien, darunter Dateien mit Sequenzierungsmetriken und VCF-Dateien (Variant Call Format). VCF-Dateien enthalten Informationen über Varianten, die an spezifischen Positionen in einem Referenzgenom gefunden wurden. Für jede Probe werden Sequenzierungsmetriken und einzelne Ausgabedateien erstellt.

Tertiäranalysen, die ebenfalls vom Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module durchgeführt werden, umfassen TMB- und MSI-Berechnungen, das Tumor-Profilung von Varianten in zwei Stufen klinischer Signifikanz sowie die Befunderstellung. Die interpretierten Variantenergebnisse sowie die TMB- und MSI-Biomarker-Ergebnisse werden im TruSight Oncology Comprehensive-Ergebnisbefund zusammengefasst. Kliniker können anhand des klinisch verwertbaren Befunds fundierte Therapieentscheidungen gemäß klinischen Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien treffen.

## Klinisch robuste Knowledge Base

Die TSO Comprehensive (EU) Software wird von einem maßgeschneiderten, klinisch hergeleiteten Regelmodul sowie einer Knowledge Base unterstützt, um die Verwertbarkeit des Befunds zu maximieren. Das Regelmodul und die Knowledge Base werden von Velsera bereitgestellt<sup>27</sup> und bieten eine umfangreiche Coverage von wissenschaftlich geprüften Publikationen, verwertbaren Varianteninformationen sowie den neuesten Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien (Tabelle 8, Abbildung 7). Die TSO Comprehensive (EU) Software verwendet diese umfassenden Inhalte zum Klassifizieren der erkannten genetischen Varianten.

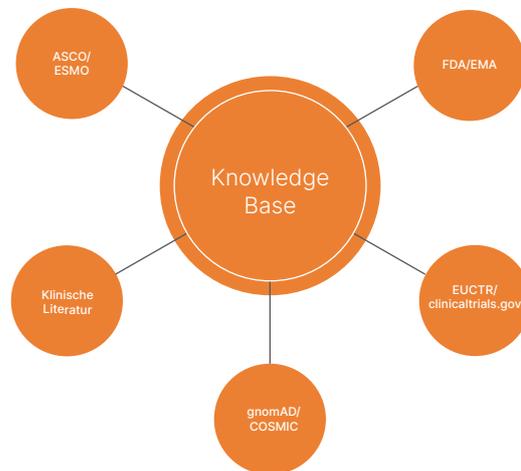


Abbildung 7: Knowledge Base-Erstellung: Die TSO Comprehensive (EU) Tumor Profiling Software basiert auf umfangreich überprüften Regeln. Mithilfe von Quellenregeln, abgeleitet von Leitlinien für die klinische Praxis, Arzneimittelkennzeichnungen und Primärliteratur, werden verwertbare Varianten erkannt und klassifiziert. Daten aus klinischen Studien sowie biologischen Annotationsdatenbanken sind unabhängige, eigenständige Quellen der Knowledge Base.

## Von Experten kuratierte Inhalte und Regelmodul

Zur Bereitstellung akkurater Interpretationen der erkannten Varianten greift die Knowledge Base auf ein Regelmodul (beide von Velsera bereitgestellt) zurück, das bestimmte Varianten oder Biomarker mit Aussagen zur klinischen Auswirkung bei verschiedenen Tumorarten verknüpft. Diese Aussagen werden aus verschiedenen klinischen Quellen zusammengeführt, darunter Leitlinien für die klinische Praxis (z. B. ASCO, ESMO), zugelassene Arzneimittelkennzeichnungen (FDA, EMA), klinische Studienregister (clinicaltrials.gov, EUCTR), Primärliteratur mit Beschreibungen klinischer Studien (PubMed) sowie biologische Annotationsdatenbanken (gnomAD, COSMIC)<sup>‡</sup>, und können therapeutisch, diagnostisch oder prognostisch genutzt werden.

Unterstützende Evidenzen für diese Aussagen, auch als Quellenregeln bezeichnet, werden von einem Team hochqualifizierter Wissenschaftler gepflegt und unterliegen einer umfassenden Prüfung nach strikten Verfahrensweisen. Im Anschluss an die Prüfung werden die Quellenregeln in einem Prozess zur Qualitätssicherung nochmals begutachtet, um die Integrität der Regelaktualisierungen und die Vollständigkeit der erforderlichen Felder sicherzustellen.

Tabelle 8: Knowledge Base-Inhalte mit Stand vom März 2023<sup>a</sup>

Thema	Umfang
Arzneimittelkennzeichnungen	über 300 Kennzeichnungen überprüft über 13.000 Seiten erfasst
Leitlinien	über 300 geprüfte Onkologie-Praxisleitlinien, von denen jede jährlich mehrmals aktualisiert wird über 20.000 Seiten erfasst
Veröffentlichte Literatur	über 100.000 Veröffentlichungen überprüft über 500.000 Seiten erfasst
Klinische Studien	über 81.000 Studien überprüft
Produkt-Compliance	über 6.300 Verfahrensweisen, Arbeitsanweisungen, Formulare und Datensätze überprüft über 65.000 Seiten erfasst

a. Die Inhalte werden monatlich von Velsera aktualisiert, um die neuesten Publikationen, Biomarker-Entdeckungen, Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien zu berücksichtigen.<sup>24</sup>

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

Anschließend werden die Quellenregeln gemäß ihrer Relevanz für genomische Ergebnisse geprüft, priorisiert und ausgewählt, um Interpretationsregeln zu entwickeln. Die Absätze mit den Interpretationen werden auf Grundlage der Inhalte zusammengestellt, die mit den jeweiligen Regeln verknüpft sind, und enthalten Verweise zu den Quellmaterialien.

Mit Tests und Qualitätssicherungsprozessen wird sichergestellt, dass hochwertige Inhalte in die Knowledge Base eingepflegt werden. Neben den oben beschriebenen Prüfungen werden klinische Aussagen mithilfe unabhängiger Workflows von geschulten Datenkuratoren extrahiert, die nicht Teil der Teams für Quellenregeln oder Interpretationsregeln sind. Schließlich werden noch die Konkordanz, Spezifität und Sensitivität der Tumor Profiling Software und Knowledge Base bewertet. Die Genauigkeit der kuratierten Inhalte wird ermittelt, indem die aus den Knowledge Base-Metadaten und der Tumor Profiling Software abgeleiteten Klassifizierungen mit den Klassifizierungen verglichen werden, die zuvor im klinischen Daten-Repository von Velsera gemeldet wurden. Die Knowledge Base unterliegt einer periodischen Prüfung durch ein Fachgremium aus lizenzierten und zertifizierten Medizinern, Molekularpathologen und Onkologen.

Regelmäßig wird eine aktualisierte Version der Knowledge Base zur Verfügung gestellt<sup>24</sup>, in der neue Biomarker, Änderungen an Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinischen Studien sowie neu veröffentlichte klinische Forschungsstudien berücksichtigt werden. IVD-Testanbieter können direkt auf die neuen Versionen zugreifen, um stets die besten verwertbaren Informationen aus dem CGP-Test zu gewinnen.

## Zuverlässig, leistungsstark

Leistung und Zuverlässigkeit von TSO Comprehensive (EU) wurden umfangreich getestet, um die strikten IVD-Anforderungen zu erfüllen. Für die Bewertung wurden die Leerwertgrenze, die Nachweisgrenze (LoD, Limit of Detection) für DNA- und RNA-Varianten, die Reproduzierbarkeit und die analytische Genauigkeit (Anhang) analysiert.<sup>13</sup> Qualitative Studien über mehrere Bediener, Geräte, Reagenzienchargen und Tage hinweg ergaben eine hohe Konkordanz mit minimaler Varianz.<sup>13</sup> Ausführliche Informationen zu den durchgeführten Studien finden Sie in der Packungsbeilage zu Illumina TruSight Oncology Comprehensive (EU).<sup>13</sup>

## Holen Sie sich CGP in Ihr Labor

Mit CGP maximieren Sie die Chancen, verwertbare Biomarker zu finden und fundierte Therapieentscheidungen zu treffen, die zu besseren Ergebnissen für Patienten führen. CGP ermöglicht Ihrem Labor Folgendes:

- Positionieren Sie sich als Anbieter von Präzisionsmedizin: Führen Sie modernste Tests ein und generieren Sie klinisch verwertbare Ergebnisse in 4 bis 5 Tagen mit geringeren QNS-Raten (Quantity Not Sufficient, Menge nicht ausreichend) und höheren Testerfolgsraten.
- Rüsten Sie sich für die Zukunft: Behalten Sie den Zugang zu Rohdatendateien und führen Sie erneute Analysen durch, sobald neue Leitlinien, Arzneimittelkennzeichnungen und klinische Studien vorgestellt werden, um eventuell neue verwertbare Einblicke zu erhalten.
- Profilieren Sie sich als vertrauenswürdiger Partner: Tauschen Sie sich mit Onkologen über Therapieentscheidungen aus und nehmen Sie an molekularen Tumorboards teil.

## Vereinfachte Implementierung

Für die Implementierung eines CGP-Tests sind mitunter viel Zeit und Aufwand erforderlich. Mit TSO Comprehensive (EU) optimiert Illumina diesen Prozess und löst damit einige der wichtigsten Probleme. Ein Beispiel dafür ist die umfangreich validierte IVD-Kit-Lösung mit CE-Kennzeichnung:

- Die Implementierung des Tests ist im Vergleich zu eigenentwickelten Labortests (LDT, Laboratory-Developed Test) in kürzerer Zeit und bei geringeren Kosten möglich ([Abbildung 8](#))
- Das CGP entwickelt sich schneller von einem „neuen“ Angebot zu einem Routinetest.
- Ermöglicht einen IVDD-konformen Test (*In Vitro* Diagnostic Directive), der auf dem Weg ist, die IVDR-Anforderungen (*In Vitro* Diagnostic Regulation) zu erfüllen, wodurch sich Labore auf die Einhaltung noch strengerer regulatorischer Richtlinien vorbereiten können.

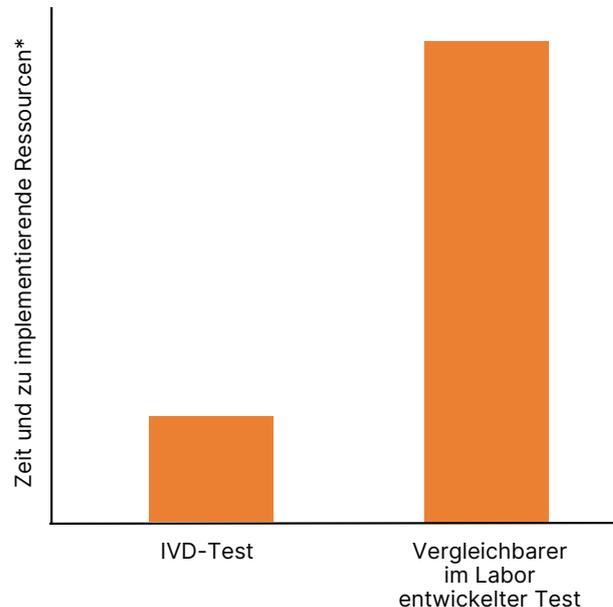


Abbildung 8: Einfachere, problemlosere Testimplementierung: TSO Comprehensive (EU) ist ein IVD-Test mit CE-Kennzeichnung, der lediglich die Leistungsverifizierung nach ISO 15189 benötigt, die leichter zu erhalten ist, als die Validierung für einen eigenentwickelten Labortest.

\* Beispiel zur Veranschaulichung. Nicht als genauer Vergleich von Zeit und Ressourcen gedacht.

## Umfassender Support

Für Labore steht ein umfassendes Supportprogramm zur Verfügung, um die Implementierung und Zertifizierung zu beschleunigen und eine reibungslose Integration zu ermöglichen. Das Programm bietet folgende Vorteile:

- Onboarding-Plan zur Beschleunigung der Testverifizierung
- Laborschulungen einschließlich Einweisungen für das Nasslabor sowie Laufauswertung durch das Illumina-Expertenteam für Praxisanwendungen
- Verifizierungsprotokoll
- Schulungszertifizierung
- Technischer Support, montags bis freitags rund um die Uhr
- Fortlaufende Unterstützung bei medizinischen Fragen durch das Illumina Medical Affairs-Team

Darüber hinaus bietet Illumina IVD-Benutzern Zugang zu gebrauchsfertigen Marketing- und Schulungsressourcen, die sie an lokale Gesundheitsdienstleister weiterreichen können, um diese über die Vorteile von CGP-Tests zu informieren.

## Zugang zur Kostenerstattung

Die Kostenübernahme für CGP-Tests ist eine wichtige Überlegung bei der Anschaffung. Die Kostenerstattung variiert je nach Land, klinischer Einrichtung und angebotenen Leistungen. Derzeit ist in einigen europäischen Ländern eine nationale oder regionale Finanzierung möglich (Abbildung 9). Illumina verfügt über ein dediziertes Marktzugangsteam, das mit Kostenträgern zusammenarbeitet, um die Kostenerstattung von CGP-Tests global auszuweiten.

Besprechen Sie die verfügbaren Optionen zur Kostenübernahme mit Ihrem Illumina-Kundenbetreuer vor Ort.

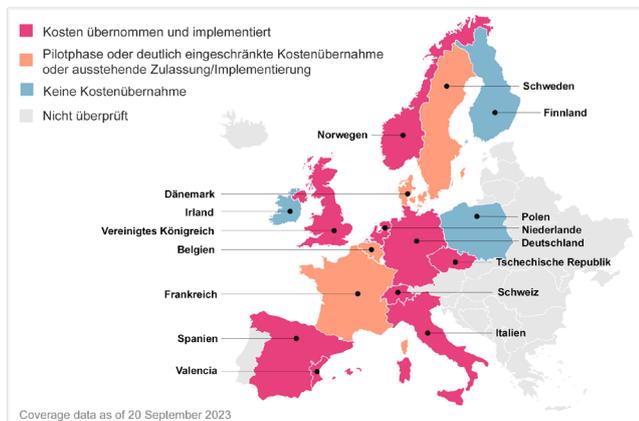


Abbildung 9: Kostenübernahmeoptionen für CGP-Tests in Europa. Stand 20. September 2023.

## Zusammenfassung

Der Einsatz von CGP-Tests führt zu besseren Ergebnissen für Patienten. Die Implementierung von CGP-Tests in Ihrem Labor wird dank TSO Comprehensive (EU) vereinfacht. Dieser verifizierte CGP-Test bietet einen optimierten Workflow, validierte Reagenzien sowie eine automatisierte klinische Software, die Sie in nur 4 bis 5 Tagen von der Probe bis zum klinischen Befund führt. Mit DNA und RNA als Ausgangsmaterial können Sie dank TSO Comprehensive (EU) unterschiedliche Variantentypen in über 500 Genen mit nur einem Test analysieren. Erstellen Sie einen übersichtlichen, klinisch relevanten abschließenden Befund mit verwertbaren Mutationen, um fundierte Entscheidungen bezüglich passender Therapien und klinischer Studien zu treffen, die auf anerkannten Quellen basieren und zu besseren Ergebnissen für Patienten führen können.

## Weitere Informationen

TruSight Oncology Comprehensive (EU): [illumina.com/tsocomprehensive](https://illumina.com/tsocomprehensive)

Umfassendes genomisches Profiling (CGP, Comprehensive genomic profiling): [illumina.com/cgp](https://illumina.com/cgp)

NextSeq 550Dx System: [illumina.com/nextseq550dx](https://illumina.com/nextseq550dx)

## Bestellinformationen

Produkt	Katalog-Nr.
TruSight Oncology Comprehensive (EU) Kit	20063092
TruSight Oncology DNA Control	20065041
TruSight Oncology RNA Control	20065042
NextSeq 550Dx Instrument	20005715
NextSeq 550Dx High-Output Reagent Kit v2.5 (300 cycles) <sup>a</sup>	20028871

a. Für die Sequenzierungs-Verbrauchsmaterialien der Klasse I gibt es Einzelchargenlieferungen, Kit-Chargen-Tests, Vorabänderungsbenachrichtigungen sowie für jede Charge erhältliche Analysezertifikate. Die Reagenzien werden nach den Prinzipien der Designkontrolle entwickelt und unter Einhaltung der aktuellen Richtlinien für gute Herstellungspraxis (cGMP, current Good Manufacturing Practices) hergestellt und verifiziert, um die Einhaltung der Spezifikationen zu gewährleisten.

## Anhang

### Untersuchung der Leerwertgrenze

Wenige falsch positive Ergebnisse für TSO Comprehensive (EU)

Parameter	Wert
Falsch positive Ergebnisse für kleine DNA-Varianten	0,0001 %
Falsch positive Ergebnisse für Genamplifikationen	0 %
Falsch positive Ergebnisse für MSI	0 %
Falsch positive Ergebnisse für RNA-Fusionen	0 %
Falsch positive Ergebnisse für RNA-Spleißvarianten	0 %

Die falsch positiven Ergebnisse wurden durch eine Untersuchung der Leerwertgrenze mit unauffälligen oder gutartigen FFPE-Proben von benachbartem Gewebe bestimmt. Für TMB wurden keine falsch positiven Ergebnisse analysiert, da es hierfür keinen klinischen Schwellenwert gibt.

### Untersuchungen der Nachweisgrenze (LoD)

Nachweisgrenze – Spleißvarianten

Spleißvariante	LoD
<i>MET</i>	18,7
<i>EGFR</i>	24,8

FFPE-Proben aus 17 Gewebetypen mit Varianten wurden auf mehrere Testebenen verdünnt. Pro Ebene wurden sechs Beobachtungen von zwei Bedienern mit unterschiedlichen Reagenzienchargen und Geräten generiert. Die Nachweisgrenze ist der geringste Analytwert (z. B. Varianten-Allelfrequenz oder zugrundeliegende Reads), der konsistent erkannt werden kann (Nachweisgrenze von 95 % oder Wahrscheinlichkeit für Fehler zweiter Art von 5 %).

Nachweisgrenze – RNA-Fusionen und Spleißvarianten

Fusion	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

FFPE-Proben aus 17 Gewebetypen mit Varianten wurden auf mehrere Testebenen verdünnt. Pro Ebene wurden sechs Beobachtungen von zwei Bedienern mit unterschiedlichen Reagenzienchargen und Geräten generiert. Die Nachweisgrenze ist der geringste Analytwert (z. B. Varianten-Allelfrequenz oder zugrundeliegende Reads), der konsistent erkannt werden kann (Nachweisgrenze von 95 % oder Wahrscheinlichkeit für Fehler zweiter Art von 5 %).

Nachweisgrenze – kleine DNA-Varianten und Genamplifikationen

Typ (Maßeinheit für LoD)	Variantenklasse/Genominhalt	Anzahl der Varianten	Bereich
Kleine DNA-Varianten (Variantenallelfrequenz)	SNVs	5	0,016–0,064
	MNVs	3	0,022–0,048
	Insertion (1–2 bp) in der Nähe von Homopolymer-Wiederholungen	2	0,086–0,104
	Insertion (1–2 bp) in der Nähe von Dinukleotid-Wiederholungen	2	0,038–0,051
	Insertion (3–5 bp)	2	0,030–0,056
	Insertion (> 5 bp und bis zu 25 bp)	3	0,034–0,215
	Deletion (1–2 bp) in der Nähe von Homopolymer-Wiederholungen	2	0,094–0,100
	Deletion (1–2 bp) in der Nähe von Dinukleotid-Wiederholungen	2	0,033–0,070
	Deletion (3–5 bp)	2	0,028–0,064
	Deletion (> 5 bp und bis zu 25 bp)	2	0,047–0,055
Genamplifikationen (Fold-Change)	Nach Gen ( <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> )	2	2,034–2,195

FFPE-Proben aus 17 Gewebetypen mit Varianten wurden auf mehrere Testebenen verdünnt. Pro Ebene wurden sechs Beobachtungen von zwei Bedienern mit unterschiedlichen Reagenzienchargen und Geräten generiert. Die Nachweisgrenze ist der geringste Analytwert (z. B. Varianten-Allelfrequenz oder zugrundeliegende Reads), der konsistent erkannt werden kann (Nachweisgrenze von 95 % oder Wahrscheinlichkeit für Fehler zweiter Art von 5 %).

Reproduzierbarkeit für Tumor-Profiling-Studien

Reproduzierbarkeit für Tumor-Profiling – Genamplifikationen

Zielgen	Mittlerer Fold-Change <sup>a</sup>	PPC	95 % KI <sup>b</sup>
<i>MET</i>	5,14	100,0 %	92,6 %, 100,0 %
<i>ERBB2</i>	2,33	100,0 %	92,4 %, 100,0 %

Die Reproduzierbarkeit wurde über drei Standorte (einen internen, zwei externe), zwei Bediener pro Standort, drei Reagenzienchargen, vier Testtage sowie verschiedene Sequenzierungsläufe pro Bibliothek getestet, wobei 41 FFPE-Gewebeproben und eine Zelllinie verwendet wurden. PPC, Percent Positive Call (Positiver Call (%)); KI, Konfidenzintervall

- a. Aus beobachteten Assay-Ergebnissen berechneter mittlerer Fold-Change.
- b. Zweiseitiges KI von 95 %, berechnet nach der Wilson-Methode.

Reproduzierbarkeit für Tumor-Profiling – MSI

Panel-Bestandteil	Mittlerer MSI-Score <sup>a</sup>	PPC	95 % KI <sup>b</sup>
<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 %
Alle Bestandteile		100,0 % (68/68)	94,7 %, 100,0 %

Die Reproduzierbarkeit wurde über drei Standorte (einen internen, zwei externe), zwei Bediener pro Standort, drei Reagenzienchargen, vier Testtage sowie verschiedene Sequenzierungsläufe pro Bibliothek getestet, wobei 41 FFPE-Gewebeproben und eine Zelllinie verwendet wurden. PPC, Percent Positive Call (Positiver Call (%)); KI, Konfidenzintervall

- a. Aus beobachteten Assay-Ergebnissen berechneter mittlerer MSI-Score.
- b. Zweiseitiges KI von 95 %, berechnet nach der Wilson-Methode.

Reproduzierbarkeit für Tumor-Profilung – kleine DNA-Varianten

Gen	Variantentyp	Untersuchte Variante (Aminosäure)	Mittlere VAF <sup>a</sup>	PPC	95 % KI <sup>b</sup>
APC	Deletion	L1488fsTer19	0,181	100,0 % (28/28)	87,9 %, 100,0 %
APC	Deletion	S1465WfsTer3	0,166	100,0 % (40/40)	91,2 %, 100,0 %
APC	Insertion	T1556NfsTer3	0,227	100,0 % (32/32)	89,3 %, 100,0 %
APC	Insertion	S1465fs*9	0,100	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
ARID1A	Insertion	Q372fs*28	0,084	100,0 % (4/4)	51,0 %, 100,0 %
BRAF	SNV	V600E	0,045	91,3 % (42/46)	79,7 %, 96,6 %
EGFR	Deletion	E746_A750del	0,112	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
EGFR	SNV	L858R	0,045	100,0 % (38/38)	90,8 %, 100,0 %
EP300	Deletion	H2324fs*29	0,245	100,0 % (44/44)	92,0 %, 100,0 %
ERBB2	Insertion	Y772_A775dup	0,075	100,0 % (36/36)	90,4 %, 100,0 %
IDH1	SNV	R132H	0,155	100,0 % (36/36)	90,4 %, 100,0 %
KRAS	MNV	G12I	0,111	100,0 % (38/38)	90,8 %, 100,0 %
NOTCH1	Insertion	R1598fs*12	0,146	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
PTEN	Deletion	T319fs*1	0,157	100,0 % (44/44)	92,0 %, 100,0 %
TP53	Insertion	P152_P153dup	0,157	100,0 % (2/2)	34,2 %, 100,0 %
TP53	Insertion	R333HfsTer5	0,154	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %

Die Reproduzierbarkeit wurde über drei Standorte (einen internen, zwei externe), zwei Bediener pro Standort, drei Reagenzienchargen, vier Testtage sowie verschiedene Sequenzierungsläufe pro Bibliothek getestet, wobei 41 FFPE-Gewebeproben und eine Zelllinie verwendet wurden. VAF, Variantenallelfrequenz; PPC, Percent Positive Call (Positiver Call (%)); KI, Konfidenzintervall

a. Aus beobachteten Assay-Ergebnissen berechnete mittlere VAF.

b. Zweiseitiges KI von 95 %, berechnet nach der Wilson-Methode

Reproduzierbarkeit für Tumor-Profilung – RNA-Varianten

Untersuchte Variante	Variantentyp	Bestätigende Reads, Mittelwert	PPC	95 % KI <sup>b</sup>
<i>ACPP-ETV1</i>	Fusion	44,7	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>BCL2-IGHJ5</i>	Fusion	124,9	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>CD74-ROS1;GOPC</i>	Fusion	56,6	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>DHX8;ETV4-STAT3</i>	Fusion	48,9	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>EGFR-GALNT13</i>	Fusion	49,8	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>EML4-ALK</i>	Fusion	49,3	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>ESR1-CCDC170</i>	Fusion	45,1	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>FGFR1-GSR</i>	Fusion	61,1	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>FGFR2-SRPK2</i>	Fusion	53,4	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>FGFR3-TACC3</i>	Fusion	53,5	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>HNRNPUL1-AXL</i>	Fusion	58,0	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>KIF5B-RET</i>	Fusion	11,6	91,7 % (44/48)	80,4 %, 96,7 %
<i>MKRN1-BRAF</i>	Fusion	33,4	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>PAX3-FOXO1</i>	Fusion	70,1	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>RAF1-VGLL4</i>	Fusion	15,9	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>SPIDR-NRG1</i>	Fusion	51,5	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %
<i>TMPRSS2-ERG</i>	Fusion	43,5	97,9 % (47/48)	89,1 %, 99,6 %
<i>EGFR VIII</i>	Spleißvariante	64,0	100,0 % (46/46)	92,3 %, 100,0 %
<i>MET Exon 14 Skipping</i>	Spleißvariante	61,2	100,0 % (48/48)	92,6 %, 100,0 %

Die Reproduzierbarkeit wurde über drei Standorte (einen internen, zwei externe), zwei Bediener pro Standort, drei Reagenzienchargen, vier Testtage sowie verschiedene Sequenzierungsläufe pro Bibliothek getestet, wobei 41 FFPE-Gewebeproben und eine Zelllinie verwendet wurden. Der PNC (Percent Negative Call, negativer Call (%)) betrug 100 % für jede RNA-Zielvariante, außer für die *FGFR2-SRPK2*-Fusion (PNC = 99,60 % (984/988); 95 % KI: 98,96 % bis 99,84 %). PPC, Percent Positive Call (Positiver Call (%)); KI, Konfidenzintervall

- a. Aus beobachteten Assay-Ergebnissen berechneter Mittelwert für bestätigende Reads.
- b. Zweiseitiges KI von 95 %, berechnet nach der Wilson-Methode

## Untersuchungen der analytischen Genauigkeit

### Analytische Genauigkeit – DNA-Varianten und MSI

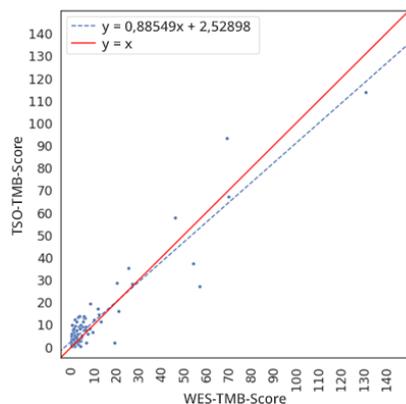
Variantentyp	Orthogonale Methode	PPA	NPA
Kleine DNA-Varianten (somatisch)	WES	85 % (382/451) (95 % KI: 81 %–87 %)	99,999 % (70.000.481/70.000.907) (95 % KI: 99,999 %–99,999 %)
Kleine DNA-Varianten (Keimbahn)	WES	99,8 % (33.163/33.224) (95 % KI: 99,8 %–99,9 %)	99,999 % (70.000.481/70.000.907) (95 % KI: 99,999 %–99,999 %)
Genamplifikationen	WES	92 % (337/365) (95 % KI: 89 %, 95 %)	98,3 % (24.000/24.415) (95 % KI: 98,1 %, 98,5 %)
MSI	MSI-PCR	93 % (40/43) (95 % KI: 81 %, 98 %)	99 % (150/152) (95 % KI: 95 %, > 99 %)

Die Fähigkeit von TSO Comprehensive (EU), Veränderungen in Hunderten von FFPE-Proben zu erkennen, wurde mit den Ergebnissen verglichen, die mit der angegebenen Referenzmethode erzielt wurden. Mindestens 48 % der von TSO Comprehensive (EU) erkannten somatischen Varianten wurden mit der WES nicht erkannt, da die Allelfrequenzen unter dem WES-Schwellenwert lagen. Die WES-Daten zeigten auch Evidenz für die Präsenz weiterer von TSO Comprehensive (EU) erkannter Varianten, jedoch mit geringer Unterstützung von WES-Calls. Dies deutet darauf hin, dass diese Varianten im Tumor von WES aufgrund einer normalen Kontamination nicht erkannt wurden. NPA, Negative Percent Agreement (negative Übereinstimmung (%)); PPA, Positive Percent Agreement (positive Übereinstimmung (%)); WES, Whole Exome Sequencing (Exomsequenzierung)

### Analytische Genauigkeit – RNA-Varianten

Variantentyp	Orthogonale Methode	PPA	NPA
Fusionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RNA-Exomsequenzierung (RNGS1)</li> <li>• Zielgerichtetes NGS-Fusionspanel (RNGS2)</li> <li>• Digitale Tröpfchen-PCR (ddPCR)</li> </ul>	82 % (63/77) (95% KI: 72 %, 89 %)	99,9 % (13.821/13.839) (95 % KI: 99,8 %, 99,9 %)
Spleißvarianten	qPCR	57 % (4/7) (95 % KI: 25 %, 84 %)	100 % (230/230) (95 % KI: 98 %, 100 %)

Die Fähigkeit von TSO Comprehensive (EU), Veränderungen in Hunderten von FFPE-Proben zu erkennen, wurde mit den Ergebnissen verglichen, die mit der angegebenen Referenzmethode erzielt wurden. Mit TSO Comprehensive (EU) wurden 41 Fusionen erkannt, die von orthogonalen Methoden nicht erkannt wurden. Die Nachweisgrenze bei RNGS1 lag beim 4- bis 8-fachen gegenüber TSO Comprehensive (EU), was den Einsatz zusätzlicher Methoden mit höherer Sensitivität, jedoch mit geringerer Bandbreite an Fusionen nahelegte. Weitere 41 von TSO Comprehensive erkannte Fusionen wurden mit ddPCR bestätigt. Die PPA- und NPA-Scores für Fusionen setzen sich aus den drei orthogonalen Methoden zusammen. Drei Proben wiesen positive Calls für MET Exon 14-Deletionen bei qPCR, jedoch nicht bei TSO Comprehensive (EU) auf. Der durchschnittliche Ct-Wert lag hier bei > 37 und damit unterhalb der Nachweisgrenze von TSO Comprehensive (EU). NPA, Negative Percent Agreement (Negative Übereinstimmung (%)); PPA, Positive Percent Agreement (Positive Übereinstimmung (%)); RNGS, RNA next-generation sequencing (RNA-Sequenzierung der nächsten Generation)



Analytische Genauigkeit, TMB: Die Fähigkeit von TSO Comprehensive (EU), TMB in > 100 FFPE-Proben zu erkennen, wurde mit den Ergebnissen verglichen, die mit der Exomsequenzierung (WES) erzielt wurden. Die Ergebnisse weisen auf eine Pearson-Korrelation von 0,94 hin.

## Quellen

- 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 (2020). 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. FDA-Website. [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). Veröffentlicht am 17. Juni 2020. Aufgerufen am 7. Oktober 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. FDA-Website. [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). Veröffentlicht am 29. Juni 2020. Aufgerufen am 7. Oktober 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/). Veröffentlicht am 10. April 2018. Aufgerufen am 22. Februar 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/). Veröffentlicht am 15. Februar 2019. Aufgerufen am 22. Februar 2021.
- Illumina. TruSight Oncology Comprehensive Packungsbeilage. [support.illumina.com/sequencing/sequencing\\_kits/trusight-oncology-comprehensive.html](https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_kits/trusight-oncology-comprehensive.html). Aufgerufen am 25. Mai 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. Veröffentlicht am 13. Januar 2020. Aufgerufen am 22. Februar 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). Veröffentlicht am 11. Januar 2021. Aufgerufen am 22. Februar 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). Veröffentlicht am 7. September 2021. Aufgerufen am 14. Oktober 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). Veröffentlicht 2021. Aufgerufen am 9. Februar 2024.
- Mayo Clinic Laboratories. EGFR - Specimen: EGFR Gene, Mutation Analysis, 29 Mutation Panel, Tumor. Mayo Clinic Laboratories-Website. [mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404](https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404). Aufgerufen am 9. Februar 2021.
- ARUP Laboratories. EGFR Mutation Detection by PyroSequencing. ARUP Laboratories-Website. [ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440](https://www.ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440). Aufgerufen am 9. Februar 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). Aufgerufen am 9. Februar 2021.
- NeoGenomics Laboratories. MET Exon 14 Deletion Analysis | NeoGenomics Laboratories. NeoGenomics Laboratories-Website. [neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis](https://www.neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis). Aufgerufen am 9. Februar 2021.
- Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for BRAF MUTATION ANALYSIS. Geisinger Medical Laboratories-Website. [geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm](https://www.geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm). Aufgerufen am 9. Februar 2021.
- Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for KRAS MUTATION ANALYSIS. Geisinger Medical Laboratories-Website. [geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm](https://www.geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm). Aufgerufen am 9. Februar 2021.

24. Von Velsera bereitgestellte Analyse, basierend auf der Knowledge Base von TSO Comprehensive (EU). Stand: März 2023.
25. Illumina. TruSight Oncology UMI Reagents. Illumina-Website. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf>. Aufgerufen am 9. Februar 2021.
26. Illumina. NextSeq 550Dx Instrument. Verfügbar unter <https://science-docs.illumina.com/documents/Instruments/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591.pdf>. Aufgerufen am 9. Februar 2021.
27. Velsera. Genomic Knowledge Base for Clinical Next-Generation Knowledge. Velsera-Website. [pieriandx.com/genomic-knowledge-base](http://pieriandx.com/genomic-knowledge-base). Aufgerufen am 2. Oktober 2023.

## Erklärung zur bestimmungsgemäßen Verwendung

TruSight Oncology Comprehensive (EU) ist ein *In-vitro*-Diagnostest, der mithilfe von gezieltem Next-Generation Sequencing Varianten in 517 Genen erfasst. Dazu werden Nukleinsäuren, die aus formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe (FFPE, Formalin-Fixed, Paraffin Embedded) von Krebspatienten mit soliden malignen Neoplasien extrahiert wurden, mithilfe des Illumina® NextSeq™ 550Dx-Geräts verarbeitet. Mit diesem Test werden Einzelnukleotid-Varianten, Mehrfachnukleotid-Varianten, Insertionen, Deletionen und Genamplifikationen aus DNA sowie Genfusionen und Spleißvarianten aus RNA erkannt. Der Test gibt außerdem einen Score für die Tumormutationslast (TMB, Tumor Mutational Burden) und den Status für die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aus.

Der Test soll als Begleitdiagnostikverfahren Krebspatienten für die Behandlung mit der in [Tabelle 9](#) aufgeführten gezielten Therapie identifizieren, gemäß der zugelassenen Kennzeichnung der therapeutischen Produkte. Außerdem ist der Test darauf ausgerichtet, Informationen für das Tumor-Profilierung bereitzustellen, die von medizinischem Fachpersonal gemäß den entsprechenden Richtlinien verwendet werden können. Er ist nicht als eindeutige oder präskriptive Diagnose für die vorgeschriebene Verwendung spezifischer therapeutischer Produkte gedacht.

Tabelle 9: Begleitdiagnostische Indikation

Tumorart	Biomarker	Gezielte Therapie
Solide Tumoren	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i> Genfusionen	VITRAKVI (Larotrectinib)



1 800 8094566 (USA, gebührenfrei) | +1 858 2024566 (Tel. außerhalb der USA)  
 techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Inhaber. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).  
 M-EMEA-00069 DEU v5.0