



MYRIAD
myChoice[®] CDx^{PLUS}

**Le test tumoral HRD
le plus complet
pour guider le traitement
par inhibiteurs de PARP
dans le cancer de l'ovaire**

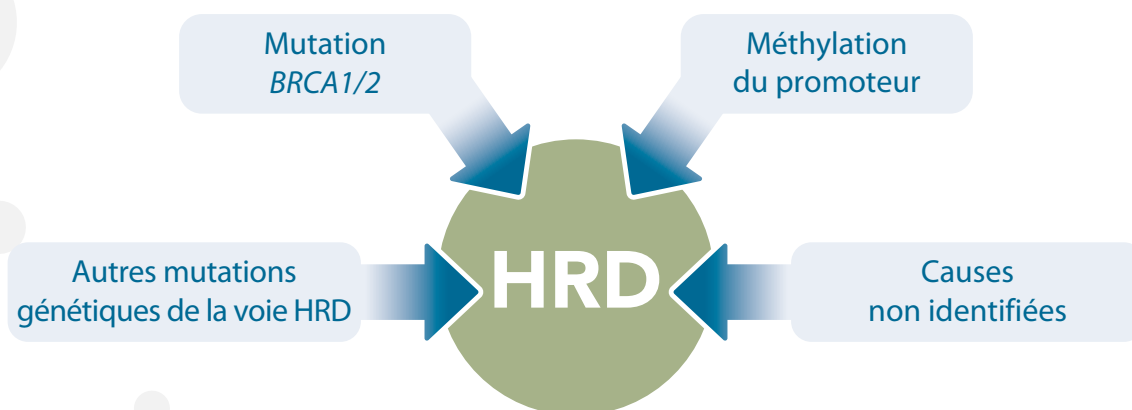


La déficience de la voie de recombinaison homologue (HRD*) est présente dans environ 50 %^{1,2} des tumeurs cancéreuses de l'ovaire.

Patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire



Certaines **CAUSES** de positivité du statut HRD sont bien établies tandis que d'autres restent inconnues.^{3,4,5}



*Homologous Recombination Deficiency

1. The Cancer Genome Atlas. Nature 2011
2. Yates et al. Annals of Oncology 2014
3. Bonadio et al. Clinics 2018

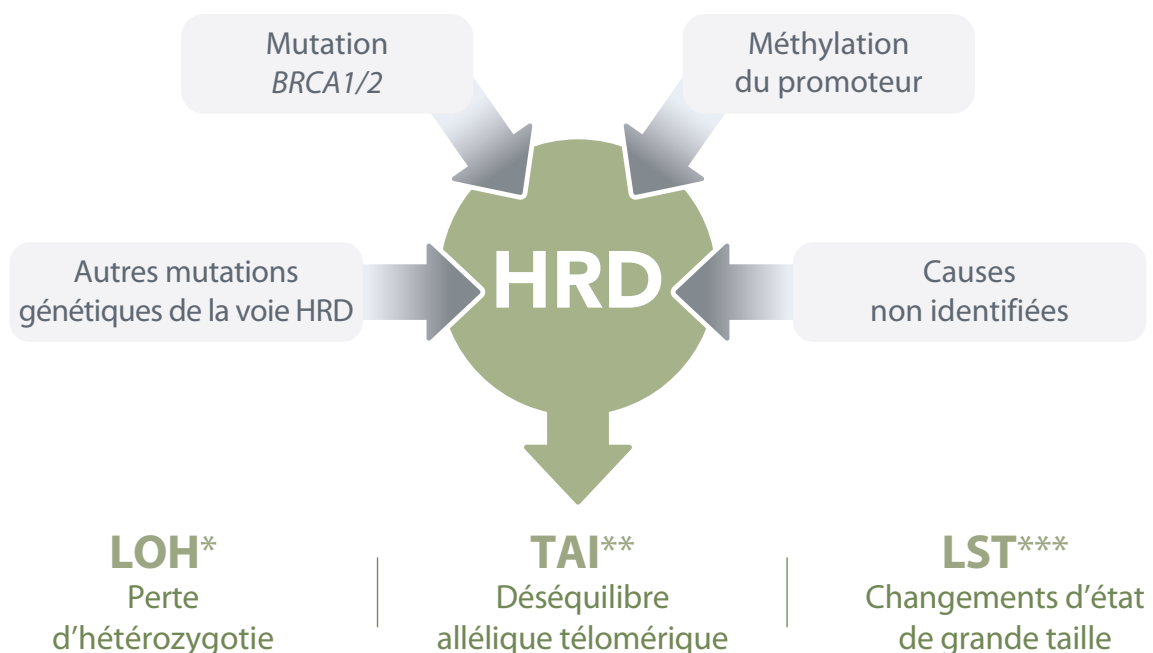
4. Watkins et al. Breast Ca Res 2014
5. Panagiotis et al. Cancer Discov 2015

La détermination du statut HRD comporte des limites lorsqu'on évalue chaque cause individuellement.

Un statut HRD résultant d'évènements épigénétiques tels que la méthylation du promoteur dans le gène **BRCA1** passera inaperçu avec une approche de séquençage des gènes.^{1,2}

Les mutations génétiques de la voie HRD autres que **BRCA1** et **BRCA2** sont rares et il n'est pas certain qu'elles soient liées au statut HRD.^{3,4}

Un **EFFET** génomique distinct est associé à la positivité du statut HRD.⁵



L'évaluation de **LOH**, **TAI** et **LST** permet d'évaluer le statut HRD indépendamment de la cause spécifique.³

*LOH : Loss of Heterozygosity **TAI : Telomeric Allelic Imbalance ***LST : Large-Scale State Transitions

1. Timms et al. Br Ca Res 2014
2. Baldwin et al. Cancer Research 2000
3. Norquist et al. JAMA Oncol. 2016

4. The Cancer Genome Atlas. Nature 2011
5. Watkins et al. Breast Ca Res 2014

myChoice® CDx PLUS est un test tumoral qui permet de déterminer le statut HRD en mesurant le statut mutationnel *BRCA1* et *BRCA2* et le score d'instabilité génomique par différentes méthodes brevetées.

1 Statut *BRCA1* et *BRCA2*

Variants de séquence



Réarrangements à grande échelle

- Détection et classification des variants de séquence et réarrangements à grande échelle
- Identification des variants somatiques et germinaux présents dans la tumeur

2 Score d'instabilité génomique

LOH
Perte d'hétérozygotie



TAI
Déséquilibre allélique télomérique

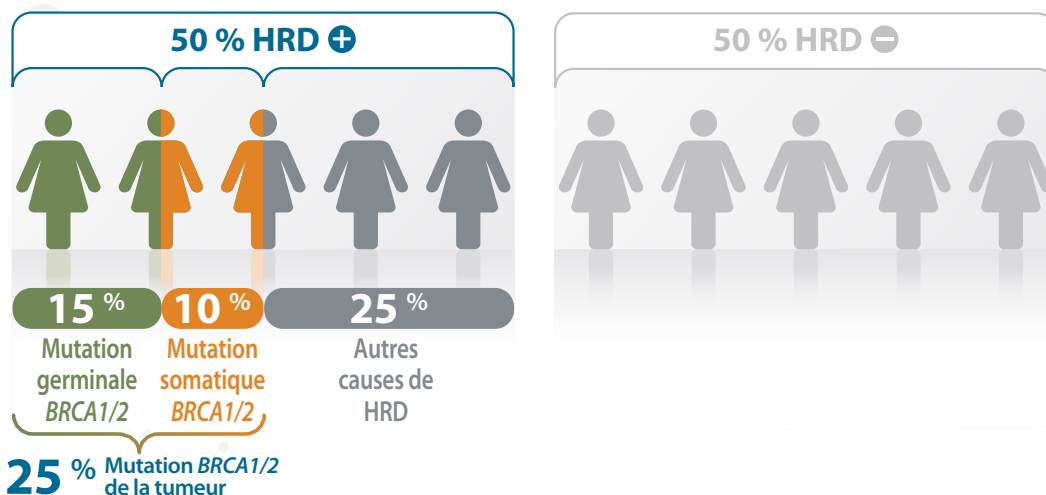


LST
Changements d'état de grande taille

- Évaluation complète de LOH, TAI et LST sur la totalité du génome
- Détermination du score d'instabilité génomique (GIS) au travers d'une mesure algorithmique de LOH, TAI et LST

myChoice® CDx PLUS identifie plus de tumeurs cancéreuses de l'ovaire HRD positives que les autres méthodes de test.^{1,2,3}

Tous les cancers ovariens sévères de haut grade



Le test myChoice® CDx PLUS identifie 2 fois plus de patientes que le test BRCA tumoral et 3,5 fois plus de patientes que le test BRCA germinale.

1. Yates et al. Annals of Oncology 2014
 2. The Cancer Genome Atlas. Nature 2011
 3. Moore et al.: NEJM 2018

myChoice® CDx PLUS fournit des résultats précis en 14 jours environ après réception de l'échantillon.



Le biologiste/pathologiste référent remplit le Formulaire de Demande de Test (FDT).



Le biologiste/pathologiste référent envoie l'échantillon tumoral* au laboratoire Myriad.



Myriad reçoit le FDT et l'échantillon tumoral* et le test myChoice® CDx PLUS est réalisé.



Les résultats sont envoyés au biologiste/pathologiste référent.

Le résultat du test est le statut Myriad myChoice® CDx PLUS qui tient compte à la fois du statut mutationnel *BRCA1/BRCA2* et du score d'instabilité génomique. Un statut mutationnel *BRCA1/BRCA2* positif de la tumeur ET/OU un score d'instabilité génomique positif (défini par un score d'instabilité génomique ≥ 42) entraînera un résultat myChoice® CDx PLUS final positif.

Le rapport myChoice® CDx PLUS fournira des informations sur le statut mutationnel de 13 gènes HRR supplémentaires validés de manière analytique : *ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D* et *RAD54L*.

CONFIDENTIAL MYRIAD myChoice[®] CDx[®] PLUS

myriad C C (TM) Myriad myChoice[®] CDx PLUS Test Result

ORDERING HEALTHCARE PROVIDER	SPECIMEN	PATIENT
Bill Decker PhD Laboratory 133 Park Way Anytown, UT 84010	Specimen Type: Tissue Block Tissue: Ovary Storage/Receipt Date: Mar 12, 2020 TTF Received: Sep 3, 2020 Sample Received: Sep 3, 2020 Report Date: Sep 21, 2020	Last Name: PI Last Name First Name: PI First Name Date of Birth: Jan 7, 1964 Patient ID: PI0001 Gender: Female Accession #: 0700120-0L0 Registration #: 0700120
PATHOLOGY PHO Joe Pathologist PhD		

Block(s) Analyzed:

Myriad HRD Status: POSITIVE

The Myriad HRD Status is based on the combined results of the Genomic Instability Score (GIS) Status, and the Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status. GIS is a measurement of three biomarkers (loss of heterozygosity, isodisomic allelic imbalance, and large-scale state transitions) associated with Homologous Recombination Deficiency (HRD).

Genomic Instability Status: **NEGATIVE**

Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status: **POSITIVE FOR A CLINICALLY SIGNIFICANT MUTATION**

NOTE: This result represents findings from all analyzable regions. It may or may not reflect the germline status of this individual. Follow-up germline testing may be appropriate. In addition, the variants listed above may not be present in all tumor cells.

INTENDED USE

Myriad myChoice[®] CDx PLUS is used to detect Homologous Recombination Deficiency (HRD) by assessing the GIS Status and the Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status in genomic DNA extracted from tumor specimens. Results are used as an aid to determine the eligibility of patients with ovarian cancer for treatment with certain Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) inhibitors in accordance with the approved therapeutic product labeling.

Additionally, sequencing and large rearrangement analyses are performed on all analyzable regions of the following genes that have been analytically validated using multiple cancer types: *ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L*.

GENE	CLINICALLY SIGNIFICANT MUTATION(S)	INTERPRETATION
<i>BRCA1</i>	c.3689T>G (p.Leu1230*)	Deleterious

This Authorized Signature pertains to this laboratory report.

Benjamin B. Rao, PhD
Ovarian BRCA2
Laboratory Director

Karla Swales, PhD
Ovarian BRCA2
Laboratory Director

Shirley Desnick, MD
Clinical FCR
Laboratory Director
Ancient Pathology

Myriad, the Myriad logo, Myriad myChoice, Myriad myChoice CDx PLUS, and the Myriad myChoice CDx PLUS logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc. and its affiliates in the United States and other jurisdictions © 2020 08-04-0000 page 1 of 1

Exemple de compte-rendu

*myChoice® CDx PLUS peut également être réalisé sur des tumeurs du sein.

*myChoice® CDx PLUS est réalisé sur des tissus fixés uniquement.

Il est préférable d'utiliser des tissus tumoraux fixés au formol (FFPE) lorsque ceux-ci sont disponibles. Toutefois, d'autres fixateurs peuvent également être testés. Les échantillons doivent idéalement contenir au moins 30 % de cellules tumorales dans les échantillons tumoraux ou dans les liquides d'effusion par examen anatomo-pathologique. Une teneur en ADN tumoral insuffisante dans l'échantillon tumoral fourni peut entraîner une défaillance de la composante du score d'instabilité génomique.

Les autres méthodes d'évaluation du statut HRD ne sont pas équivalentes à myChoice® CDx PLUS.

Une étude a été réalisée sur 3 278 tumeurs ovariennes, comparant 2 méthodes, le score d'instabilité génomique de Myriad et le %LOH de Foundation Medicine.¹

RECONSTRUCTION DU GÉNOME

Myriad



Algorithme de reconstruction de Myriad



27 000 SNP

%LOH



Algorithme de reconstruction inconnu



3 500 SNP

CALCUL DES SCORES

Myriad



Méthodes brevetées pour le calcul de LOH, TAI et LST

%LOH



Méthode brevetée pour le calcul de %LOH¹

MÉTHODES D'ÉTUDE

- Les profils génomiques des tumeurs de 3 278 échantillons ovariens commerciaux ont été reconstruits en utilisant l'algorithme de reconstruction de Myriad.
- Le statut HRD myChoice® a été calculé en utilisant différentes méthodes brevetées.
- Le score %LOH a été calculé en utilisant la méthode publiée.
- Les comparaisons ont été effectuées entre le score d'instabilité génomique myChoice® CDx PLUS de Myriad et le %LOH pour l'intégralité de la cohorte, sur des échantillons BRCAm uniquement et BRCAwt uniquement.

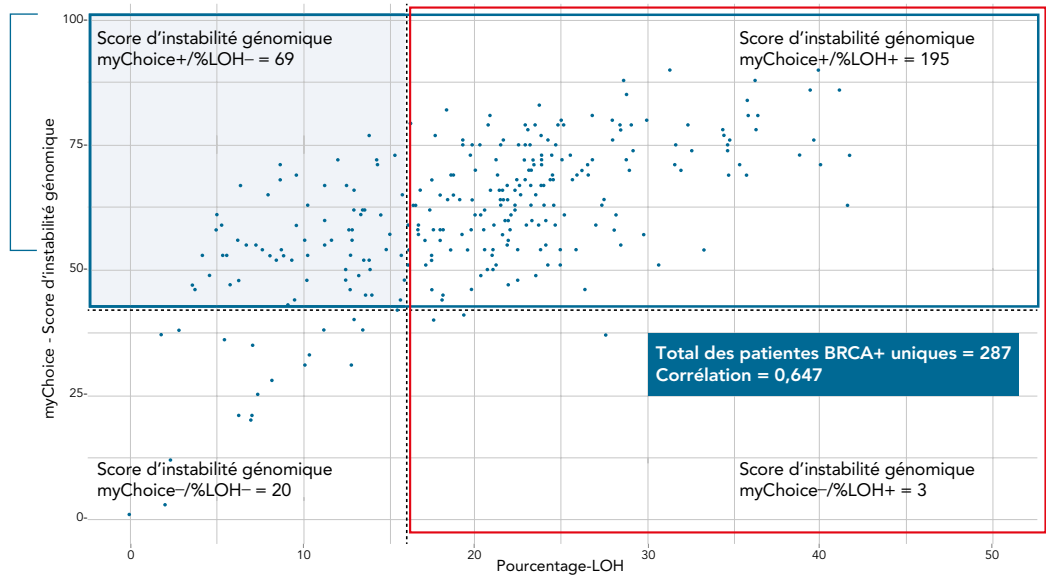
1. Mills et al. Presentation for 2020 SGO Annual Meeting. SGO Annual Meeting on Women's Cancer (Abstract 1).

myChoice® CDx PLUS permet d'identifier près de 32 % de tumeurs, avec un statut HRD positif, de plus que le %LOH seul.

Score d'instabilité génomique myChoice® contre %LOH¹

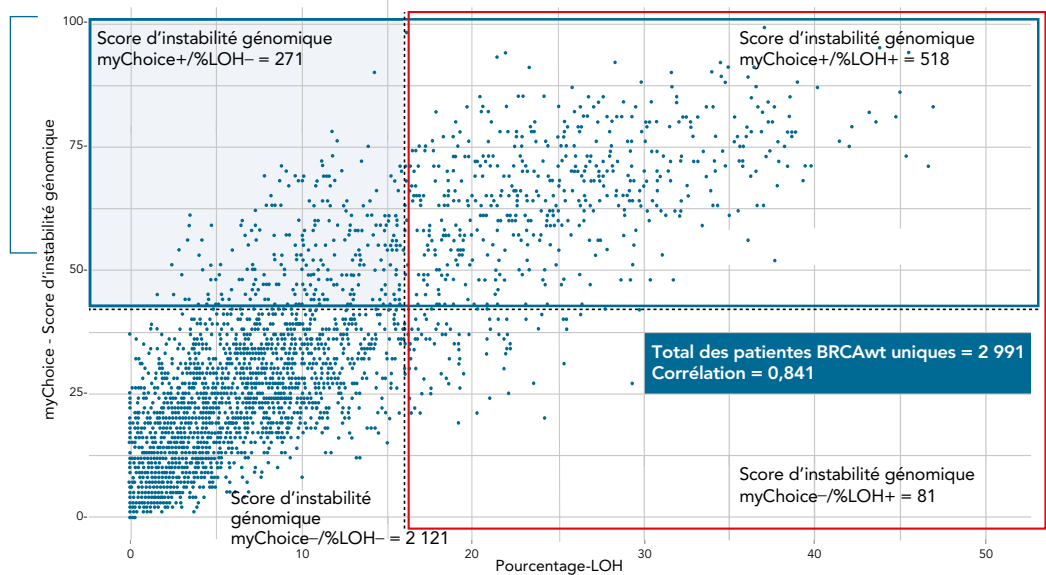
Tumeurs avec mutation BRCA

Le score d'instabilité génomique myChoice® permet d'identifier 92 % d'échantillons BRCAm contre 69 % pour le %LOH.



Tumeurs BRCA de type sauvage

Le %LOH n'a pas détecté 34 % des échantillons qui ont été identifiés comme déficients HR par le score d'instabilité génomique myChoice®.

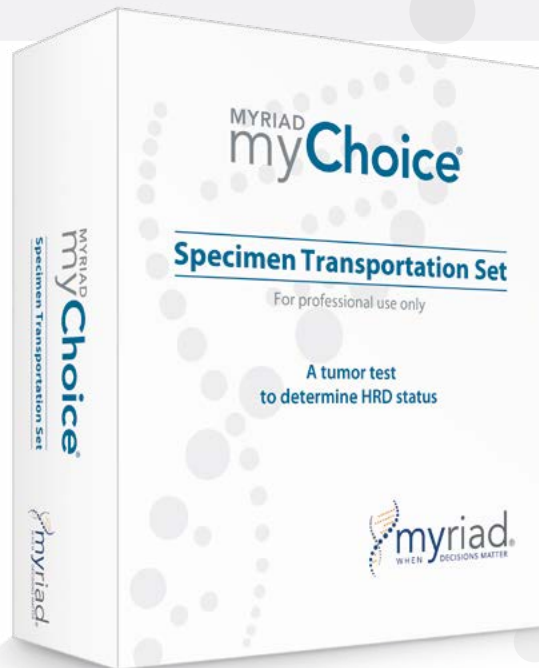


1. Mills et al. Presentation for 2020 SGO Annual Meeting. SGO Annual Meeting on Women's Cancer (Abstract 1).

myChoice® CDx PLUS peut éclairer les décisions de traitement.

Utilisation prévue de myChoice® CDx PLUS

Myriad myChoice® CDx PLUS est utilisé pour détecter le déficit de la voie de recombinaison homologe (HRD) en évaluant le score d'instabilité génomique et le statut mutationnel *BRCA1/BRCA2* de la tumeur dans l'ADN génomique extrait des échantillons tumoraux. Les résultats sont utilisés comme une aide pour déterminer l'éligibilité des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au traitement par certains inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) conformément aux indications approuvées du médicament.



Des études de concordance analytique ont été effectuées avec le test myChoice® CDx approuvé par la FDA.



Myriad Genetics SAS
13, rue Camille Desmoulins
92441 Issy-les-Moulineaux
France
info@myriadgenetics.fr
info.mychoicecdxplus@myriadgenetics.fr
www.myriadgenetics.eu

Myriad, le logo Myriad, Myriad myChoice, Myriad myChoice CDx PLUS et le logo Myriad myChoice CDx PLUS sont des marques commerciales ou des marques déposées de Myriad Genetics, Inc. et ses filiales aux États-Unis et dans d'autres juridictions.

©2021, Myriad Genetics GmbH. Ne pas distribuer aux États-Unis.