

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

Parte A. Información sobre la institución de salud fabricante	
Instituto / Laboratorio	
Nombre:	Pangaea Oncology SA
Departamento:	Biología molecular
Dirección:	Sabino Arana, 5-19 (planta -1, puerta 7), 08028, Barcelona.
Persona de contacto	
Nombre:	Miguel A. Molina
Cargo:	Chief of Laboratory and Scientific Director
Teléfono:	93.546.01.19
E-mail:	mamolina@panoncology.com

Declaración
La institución mencionada anteriormente establece para todas las pruebas enumeradas en la parte B: 1) Esta prueba es desarrollada, fabricada o modificada por esta institución de salud bajo la norma ISO 15189. Las pruebas están acreditadas por ENAC (código 750/LE1556) o están en proceso de acreditación o bien se realizan bajo las condiciones del sistema de gestión de calidad conforme a la norma ISO 15189 del laboratorio. 2) Esta prueba cumple con las reglas generales de seguridad y rendimiento relevantes, como se describe en el Anexo I del Reglamento (EU) 2017/746 (IVDR). 3) Las desviaciones del Anexo I del Reglamento (EU) 2017/746 (IVDR) se fundamentan y documentan en el sistema de gestión de calidad. 4) La argumentación para el uso de pruebas desarrolladas en laboratorio está documentada en el sistema de gestión de calidad.

Firmado en nombre de la organización		
Nombre: Carles Gannau - Resp. de Calidad y "Compliance".	Fecha: 01/ 10 /2026	Firma: DocuSigned by: CAPLES GANNAU 189551A218CE454...

#	Parte B. Descripción de las pruebas desarrolladas en el laboratorio*	Identificación	Acreditación ENAC (ISO 15189)	Tipo de producto (PSDIV) Clase**	¿RGSF cumplidos?
1	Determinación de mutaciones del gen EGFR (exón 19, 20 y 21), BRAF (exón 15) y KRAS (exón 2) mediante las técnicas de secuenciación Sanger y discriminación alélica (5´nuclease PCR assay en presencia de sondas PNA).	Desarrollado internamente	Acreditación 750/LE1556	PSDIV — Clase C	Sí
2	Detección de alteraciones somáticas (SNVs, indels, CNVs) en genes relacionados con cáncer mediante secuenciación masiva (NGS). Alteraciones en 30 oncogenes: ALK, ARID1A, BRAF, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2, ERBB4, FAT1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IDH1, IDH2, KEAP1, KIT, KRAS, MET, MYC, NFE2L2, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, POLD1, POLE, RET, ROS1, SETD2, STK11, TP53.	RUO	Acreditación 750/LE1556	PSDIV — Clase C	Sí
3	Detección de reordenamientos de los genes ALK, RET, ROS1 y variantes de splicing de MET exón 14, mediante	RUO	Acreditación 750/LE1556	PSDIV — Clase C	Sí

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

#	Parte B. Descripción de las pruebas desarrolladas en el laboratorio*	Identificación	Acreditación ENAC (ISO 15189)	Tipo de producto (PSDIV) Clase**	¿RGSF cumplidos?
	hibridación génica y recuento digital de la abundancia relativa de transcripciones de ARNm.				
4	Illumina TruSight Oncology 500 (TSO500): detección de variantes somáticas (SNVs, indels, CNVs, fusiones génicas, variantes de splicing) en 523 genes relacionados con el cáncer, más TMB, MSI y firma de HRD, mediante secuenciación masiva (NGS).	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
5	NGS Somatic QIAseq DNA Custom Breast-Gynecological Panel: detección de alteraciones somáticas en 11 genes de relevancia diagnóstica, pronóstica y de selección terapéutica en cáncer de mama y ginecológico (AKT1, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, ERBB2, ESR1, PALB2, PIK3CA, POLE, PTEN, TP53) mediante NGS.	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
6	NGS Somatic QIAseq DNA Repair Genes Panel: detección de alteraciones somáticas en 28 genes de vías de reparación del ADN (recombinación homóloga, reparación de apareamientos erróneos -MMR-, anemia de Fanconi y vías asociadas: APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CTNNB1, EPCAM, FANCA, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53), de utilidad para la evaluación de deficiencia de recombinación homóloga (HRD), inestabilidad de microsatélites (MSI) de origen somático y selección de terapia dirigida (inhibidores de PARP, inmunoterapia), mediante NGS.	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
7	NGS QIAseq Inherited Cancer Panel: detección de variantes germinales, en ADN de sangre periférica, en los mismos 28 genes analizados de forma somática en el panel del punto 6 (APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CTNNB1, EPCAM, FANCA, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53), asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, mediante NGS.	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
8	nCounter Gene Expression Lacrima Dx: cuantificación de expresión génica de 24 genes de la respuesta inflamatoria/interferón (B2M, CCL4, CD46, CFB, CTSS, GAPDH, HLA-A, HLA-DMB, HLA-DRB3, IFITM1, IRF7, JAK1, LGALS3, MUC1, MX1, MYD88, OAZ1, PSMB8, RARRES3, SERPING1, STAT1, STAT2, TAP1, TAPBP) en muestras de superficie ocular/lagrimal mediante tecnología nCounter.	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase B	No — en proceso
9	nCounter Gene Expression Lacrima Extended Dx: cuantificación de expresión génica de 96 genes de la respuesta inmune/inflamatoria (panel ampliado del punto 8) en muestras de superficie ocular/lagrimal mediante tecnología nCounter.	RUO	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase B	No — en proceso
10	Detección de la mutación de resistencia EGFR C797S (exón 20) mediante discriminación alélica (5' nuclease PCR assay en presencia de sondas PNA), sobre la misma plataforma TaqMan del punto 1.	Desarrollado internamente	No acreditada — bajo	PSDIV — Clase C	No — en proceso

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

#	Parte B. Descripción de las pruebas desarrolladas en el laboratorio*	Identificación	Acreditación ENAC (ISO 15189)	Tipo de producto (PSDIV) Clase**	¿RGSF cumplidos?
			condiciones ISO 15189		
11	Detección de mutaciones del gen PIK3CA (codones 542, 545 y 1047) mediante discriminación alélica (5' nucleasa PCR assay en presencia de sondas PNA), sobre la misma plataforma TaqMan del punto 1.	Desarrollado internamente	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
12	Detección de mutaciones del gen ESR1 (codones 380, 536, 537 y 538) mediante discriminación alélica (5' nucleasa PCR assay en presencia de sondas PNA), sobre la misma plataforma TaqMan del punto 1.	Desarrollado internamente	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso
13	Idylla™ POLE-POLD1 Mutation Assay (Biocartis): detección cualitativa, mediante qPCR automatizada en cartucho, de mutaciones en los hotspots de POLE (exones 9, 11, 13 y 14) y POLD1 (exón 12) del dominio exonucleasa, de utilidad para la clasificación molecular de tumores (fenotipo hipermutado).	RUO (kit comercial)	No acreditada — bajo condiciones ISO 15189	PSDIV — Clase C	No — en proceso

**Desarrollado internamente, RUO o test IVD con modificaciones. **Clasificación PSDIV de conformidad con el Anexo VIII del Reglamento (UE) 2017/746 (guía MDCG 2020-16 rev.4); propuesta de trabajo pendiente de confirmación por el responsable de calidad/asuntos regulatorios. †RGSF: Requisitos Generales de Seguridad y Funcionamiento, Anexo I del Reglamento (UE) 2017/746; ver detalle y justificación de los no cumplidos plenamente en la Declaración pública IVD in-house al final de este documento.*

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

Justificaciones de uso de LDT/RUO vs CE-IVD para todos los casos usados en el laboratorio

Pangaea Oncology dispone de la acreditación ISO 15189 (ENAC 750/LE1556) para los análisis 1 a 3. Los análisis 4 a 13 se realizan bajo las condiciones del sistema de gestión de calidad conforme a la norma ISO 15189 del laboratorio, pero no están incluidos, a día de hoy, en el alcance de acreditación ENAC:

- Determinación de mutaciones del gen EGFR (exón 19, 20 y 21), BRAF (exón 15) y KRAS (exón 2) mediante secuenciación Sanger y discriminación alélica (5' nucleasase PCR assay en presencia de sondas PNA). [Acreditada]
- Detección de alteraciones somáticas (SNVs, indels, CNVs) en 30 oncogenes mediante secuenciación masiva (NGS). [Acreditada]
- Detección de reordenamientos de los genes ALK, RET y ROS1 y variantes de splicing de MET exón 14 mediante hibridación génica y recuento digital de la abundancia relativa de transcripciones de ARNm. [Acreditada]
- Illumina TruSight Oncology 500 (523 genes). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- NGS Somatic QIAseq DNA Custom Breast-Gynecological Panel (11 genes). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- NGS Somatic QIAseq DNA Repair Genes Panel (28 genes). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- NGS QIAseq Inherited Cancer Panel (28 genes, germinal). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- nCounter Gene Expression Lacrima Dx (24 genes). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- nCounter Gene Expression Lacrima Extended Dx (96 genes). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- TaqMan/PNA: mutación de resistencia EGFR C797S (exón 20). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- TaqMan/PNA: PIK3CA (codones 542, 545, 1047). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- TaqMan/PNA: ESR1 (codones 380, 536, 537, 538). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]
- Idylla™ POLE-POLD1 Mutation Assay (RUO comercial). [No acreditada — bajo condiciones ISO 15189]

En todos estos análisis se utilizan materiales LDT/RUO. Las razones de su uso incluyen una mayor sensibilidad, una menor cantidad de muestra de partida, o la ausencia de un test con marcado CE-IVD que cubra el contenido génico y/o la aplicación clínica requerida, todo ello no alcanzable si se utilizaran las correspondientes técnicas con marca IVD. A continuación, se detalla la justificación de uso para cada uno de los 13 análisis, incluyendo los puntos 1 a 3 de la revisión de junio de 2024 (sin cambios) y los puntos 4 a 13 incorporados en esta revisión.

1. Determinación de mutaciones del gen EGFR (exón 19, 20 y 21), BRAF (exón 15) y KRAS (exón 2) mediante las técnicas de secuenciación Sanger y discriminación alélica (5' nucleasase PCR assay en presencia de sondas PNA)

En el mercado hay varios kits con marcado CE-IVD para detectar las mutaciones en estos genes a partir de tejido parafinado, entre ellos cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD, FDA), theascreen® EGFR RGQ PCR Kit, theascreen® BRAF V600E RGQ PCR Kit, theascreen BRAF Pyro Kit, cobas® 4800 BRAF V600. En todos estos kits con marca IVD, se necesitan entre 2 y 10 ng de ADN totales purificados para cada reacción, sin embargo para una parte relevante de casos, que en pulmón puede estar entre el 19-50%, la cantidad de material de tejido parafinado del que se dispone para realizar el análisis es muy escasa. Pangaea Oncology puede utilizar macro/microdisecciones directas en las que no es necesario purificar el ADN y la concentración del mismo se encuentra por debajo de estas cantidades, dando resultados fiables con su tecnología RUO. Otra marca comercial con IVD es IDYLLA™ IN VITRO DIAGNOSTIC TESTS, que dispone de

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

kits para la detección de mutaciones en EGFR, KRAS y BRAF; es una técnica que no requiere purificación previa, pero necesita como mínimo una sección de tejido de 5µm con una superficie mínima de 50 mm², mientras que la técnica de Pangaea requiere un mínimo de 4 células.

En el caso de la biopsia líquida solo existen en el mercado tests para EGFR, entre ellos cobas® EGFR Mutation Test v2 y therascreen® EGFR Plasma RGQ PCR Kit. La técnica de Pangaea Oncology presenta mayor sensibilidad y/o especificidad en comparación con las tecnologías IVD, como se puede comprobar en la siguiente tabla, obtenida del artículo "Comprehensive cross-platform comparison of methods for non-invasive EGFR mutation testing: results of the RING observational trial". Romero A et al. Molecular Oncology 15 (2021) 43–56.

T790M

Metodología	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
BEAMing	54	73	81	42
dPCR	58	73	82	44
PNA-Q-PCR	54	73	81	42
NGS Oncomine	42	90	91	60
NGS GeneReader	42	82	83	40
Cobas	42	91	91	42
Therascreen	25	90	86	33

Exón 21

Metodología	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
BEAMing	80	100	100	92
dPCR	90	100	100	96
PNA-Q-PCR	70	100	100	89
NGS Oncomine	89	100	100	96
NGS GeneReader	70	100	100	89
Cobas	80	100	100	92
Therascreen	50	100	100	82

Exón 19

Metodología	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
BEAMing	71	100	100	70
dPCR	62	100	100	64
PNA-Q-PCR	53	100	100	58
NGS Oncomine	62	92	93	60
NGS GeneReader	61	100	100	57
Cobas	65	93	100	65
Therascreen	50	100	100	58

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

Para el caso de la comparativa con Therascreen, la técnica PNA-Q-PCR es más sensible para todas las mutaciones, y en el caso de Cobas la mejora se da en sensibilidad para la T790M.

2. Detección de alteraciones somáticas (SNVs, indels, CNVs) en genes relacionados con cáncer mediante secuenciación masiva (NGS). Alteraciones en 30 oncogenes

Los paneles de NGS con marca IVD-CE para mutaciones somáticas en cáncer sólido utilizando tejido parafinado de partida que actualmente se comercializan son el Oncomine Dx Target Test, el Oncomine Dx Express Test, TruSight Oncology Comprehensive (EU) y el SOLIDaccuTest™. Estas metodologías necesitan entre 10-40 ng de ADN totales purificados; Pangaea Oncology ha puesto a punto su tecnología para detectar mutaciones con macrodisecciones directas, por tanto con menos de 40 ng totales y sin el paso de purificación del ADN, lo cual es especialmente relevante para pacientes con cáncer de pulmón en los que en muchas ocasiones las biopsias son escasas.

Para el caso de la biopsia líquida tienen marcado IVD el Oncomine Dx Express Test y FoundationOne® Liquid CDx. Del primero no hay datos de sensibilidad ni especificidad públicos, por lo que no podemos hacer una comparativa directa ni suponer que sea mejor que nuestra tecnología. El segundo, FoundationOne Liquid CDx, presenta una sensibilidad analítica entre el 0,33 y el 0,8% para mutaciones puntuales o pequeñas delecciones e inserciones; nuestra metodología presenta una sensibilidad del 0,5%, igualando al test IVD.

3. Detección de reordenamientos de los genes ALK, RET y ROS1 y variantes de splicing de MET exón 14, mediante hibridación génica y recuento digital de la abundancia relativa de transcripciones de ARNm

FFPE:

Para la detección de reordenamientos existen varias técnicas en el mercado con marca IVD, entre ellas dos de secuenciación masiva, TruSight Oncology Comprehensive (EU) y Oncomine Dx Target Test, y una basada en RT-qPCR, el Idylla™ GeneFusion Assay.

TruSight Oncology Comprehensive (EU) requiere un mínimo de 40 ng totales de ARN purificado, mientras que la tecnología de detección de reordenamientos acreditada por Pangaea Oncology necesita un mínimo de 6 ng totales, lo que permite, en pacientes con biopsias muy escasas, una mayor posibilidad de detectar reordenamientos en genes que determinarán su tratamiento. Oncomine Dx Target Test requiere 10 ng de ARN purificado, mientras que la técnica mediante hibridación masiva de Pangaea requiere un mínimo de 6 ng. Idylla™ GeneFusion Assay requiere como mínimo tres secciones de tejido de 5µm con una superficie mínima de <20 mm², mientras que la tecnología RUO de Pangaea requiere como mínimo una sección de 4µm y una superficie mínima de 1 mm². Por lo tanto, presenta una ventaja para aquellas muestras con poco material.

Biopsia líquida:

La detección de fusiones génicas y variantes de splicing en biopsias líquidas todavía no es una práctica clínica habitual en muchos hospitales, y el rendimiento de las plataformas de NGS suele ser inferior en comparación con las biopsias tisulares FFPE, lo que pone de manifiesto la necesidad de nuevos enfoques metodológicos que puedan aplicarse con éxito en este entorno, de manera que no existen opciones consolidadas en el campo de la biopsia líquida usando ARN.

Para seleccionar el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón existe una creciente necesidad de desarrollar técnicas útiles para la biopsia líquida y clínicamente aplicables que puedan determinar simultáneamente los reordenamientos de los genes ALK, RET y ROS1 y la variante de splicing de METΔex14 en biopsia líquida. Esto es debido a que existe un número de pacientes con CPCNP que no pueden someterse a biopsia o cuyo tejido disponible es insuficiente para el análisis genético; en estos casos, las biopsias líquidas representan una alternativa mínimamente invasiva, segura y fácil de obtener. De forma general, obtener biopsias de tejido repetidas en el tiempo para seguir la evolución de la enfermedad o detectar la aparición de resistencias es prácticamente imposible, por lo que las biopsias líquidas

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

representan la mejor alternativa mínimamente invasiva para monitorizar al paciente durante la enfermedad.

Las plataformas existentes en el mercado, como Guardant360 CDx, FoundationOne Liquid CDx, Resolution Bioscience o ThermoFisher, tienen un coste muy elevado y plazos de entrega de resultados superiores a 15 días; además, requieren enviar la muestra a un laboratorio central, lo que limita mucho su implementación en la práctica clínica. La mayoría de los kits comerciales existentes, como Oncomine Lung cfTNA assay (ThermoFisher) o Resolution ctDx Lung (Resolution Bioscience), han sido validados exclusivamente en líneas celulares y no disponen de sensibilidad ni especificidad diagnósticas establecidas. Respecto a la sensibilidad diagnóstica de los métodos existentes en el mercado, FoundationOne Liquid CDx presenta una sensibilidad para reordenamientos del gen ALK del 84%, pero para el resto de reordenamientos (ROS1, RET) y para la variante de splicing de METΔex14 la sensibilidad diagnóstica es inferior a la del método aquí descrito. En la bibliografía se han reportado estudios por RT-PCR validados en muestras de pacientes, pero esta técnica tiene la desventaja de no permitir multiplexado, por lo que requiere un mayor volumen de muestra y supone un coste elevado si se quiere determinar conjuntamente todas las fusiones de ALK, RET, ROS1 y la variante de splicing de METΔex14.

4. Illumina TruSight Oncology 500 (TSO500) — 523 genes

TSO500 es un ensayo de NGS de perfilado genómico integral (CGP) que analiza variantes somáticas de tipo SNV, indel, CNV, fusiones génicas y variantes de splicing en 523 genes relacionados con el cáncer, junto con TMB, MSI y una firma de HRD, a partir de tejido FFPE (y en su versión ctDNA, a partir de plasma).

En el mercado existe un test equivalente con marcado CE-IVD, TruSight Oncology Comprehensive (EU), que utiliza la misma química de captura por hibridación sobre la plataforma NextSeq 550Dx, pero cubre solo 517 genes y está registrado como diagnóstico complementario (CDx) únicamente para la identificación de fusiones de NTRK1/2/3 de cara al tratamiento con larotrectinib (VITRAKVI), con reclamaciones adicionales de CDx aún en desarrollo por el fabricante. Este test IVD no incluye la totalidad del contenido génico de TSO500 (523 genes) ni informa de forma validada el conjunto completo de biomarcadores (incluida la firma de HRD) que Pangaea Oncology necesita reportar para dar respuesta a las peticiones de los servicios de Oncología Médica y de los ensayos clínicos en los que participa la Unidad de Ensayos Clínicos del grupo.

Además, TSO500 v2 permite obtener resultados fiables a partir de cantidades de ácido nucleico de partida reducidas respecto a los kits IVD comparables, lo que resulta especialmente relevante en muestras de biopsia con escaso material tumoral, como ocurre frecuentemente en cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (las cantidades mínimas y óptimas concretas, validadas internamente por Pangaea Oncology, se detallan más adelante). La versión ctDNA de TSO500 permite además el análisis de 523 genes en biopsia líquida, para la cual no existe actualmente ningún test CE-IVD equivalente en cuanto a contenido génico.

Según el PNT-033 (Ed. 01, 12/05/2026) "Detección de alteraciones somáticas mediante secuenciación masiva con el panel TruSight Oncology 500 v2 en muestras FFPE", las cantidades de ácido nucleico de partida validadas por Pangaea Oncology son: para ADN, cantidad óptima ≥ 156 ng totales (≥ 6 ng/ μ L) y cantidad mínima ≥ 91 ng totales ($\geq 3,5$ ng/ μ L); para ARN, cantidad óptima ≥ 153 ng totales (≥ 18 ng/ μ L) y cantidad mínima ≥ 102 ng totales (≥ 12 ng/ μ L), partiendo de un mínimo de 2 mm³ de tejido tumoral FFPE. Estas cantidades son consistentes con las 10-30 ng de ADN / 20-40 ng de ARN publicadas por el fabricante para TSO500 v2, y notablemente inferiores a las exigidas por TruSight Oncology Comprehensive (EU), el comparador CE-IVD.

5. NGS Somatic QIAseq DNA Custom Breast-Gynecological Panel — 11 genes

Este panel detecta alteraciones somáticas en AKT1, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, ERBB2, ESR1, PALB2, PIK3CA, POLE, PTEN y TP53, genes con relevancia diagnóstica (clasificación molecular de carcinoma de endometrio: POLE, TP53, CTNNB1), pronóstica y de selección de terapia dirigida en cáncer de mama y ginecológico (PIK3CA, AKT1, PTEN para inhibidores de PI3K/AKT; ESR1 para resistencia a terapia endocrina; ERBB2 para terapias anti-HER2; BRCA1/2 y PALB2 para inhibidores de PARP).

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

No existe en el mercado un único test con marcado CE-IVD que cubra de forma conjunta este contenido génico. Los tests IVD disponibles cubren genes de forma individual o parcial, por ejemplo el theascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit (CE-IVD, diagnóstico complementario para alpelisib en cáncer de mama HR+/HER2-) o el theascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit para carcinoma de endometrio, ambos limitados a la detección de variantes de PIK3CA. La determinación de ESR1, AKT1, CTNNB1 y POLE carece de test tisular con marcado CE-IVD disponible en el mercado español; para ESR1 existen tests CE-IVD sobre biopsia líquida (p. ej. Guardant360 CDx) pero no sobre tejido FFPE.

El uso de tests IVD individuales para cada gen requeriría múltiples reacciones y, por tanto, una cantidad de tejido de partida muy superior a la disponible en biopsias de endometrio o mama con escaso material, además de no incluir la determinación de POLE y CTNNB1 necesaria para la clasificación molecular del carcinoma de endometrio recomendada por las guías ESGO/ESMO/ESP y la clasificación OMS. El panel QIAseq permite obtener el conjunto completo de resultados en una única reacción de NGS, con menor consumo de muestra.

6. NGS Somatic QIAseq DNA Repair Genes Panel — 28 genes

Este panel analiza, sobre tejido tumoral, alteraciones somáticas en 28 genes de vías de reparación del ADN: recombinación homóloga (BRCA1, BRCA2, PALB2, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, ATM, CHEK2, MRE11A, NBN), reparación de apareamientos erróneos o MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), anemia de Fanconi (FANCA), poliposis/reparación de bases (APC, MUTYH, POLE, POLD1) y otros genes relacionados con la respuesta a daño en el ADN y la vía PI3K (CDH1, CDKN2A, CTNNB1, PIK3CA, PTEN, STK11, TP53). El panel permite evaluar en una sola prueba tanto la deficiencia de recombinación homóloga (HRD) como el estado de inestabilidad de microsatélites (MSI) de origen somático, ambos relevantes para la selección de terapia dirigida (inhibidores de PARP e inmunoterapia) en cáncer de ovario, mama, próstata, páncreas y tumores con inestabilidad de microsatélites.

En el mercado existen tests de determinación de HRD con marcado CE-IVD, como Myriad myChoice® CDx (diagnóstico complementario para niraparib y olaparib en cáncer de ovario, basado en un score de inestabilidad genómica) o FoundationOne®CDx (perfilado genómico con CDx para BRCA1/2 en varios inhibidores de PARP), así como tests IVD independientes para el estado MSI somático (p. ej. kits basados en PCR de fragmentos de microsatélites). Ninguno de estos tests IVD combina en una única prueba el conjunto de 28 genes de reparación del ADN (HR + MMR + Fanconi + reparación de bases) analizado por Pangaea Oncology; se basan además en algoritmos y contenido génico propietarios y cerrados del fabricante, no permiten la incorporación de genes adicionales de interés para el laboratorio ni la adaptación a las necesidades específicas de los ensayos clínicos en los que participa el grupo, y requieren el envío de la muestra a un laboratorio central, con los consiguientes plazos de entrega y consumo adicional de material disponible.

El panel QIAseq desarrollado internamente permite a Pangaea Oncology mantener el análisis conjunto de HRD y MSI somático dentro de su propio flujo de trabajo acreditado bajo ISO 15189, adaptar el contenido génico a la evidencia científica emergente y ofrecer un menor plazo de respuesta, con un consumo de muestra ajustado a la disponibilidad real de tejido de los pacientes.

7. NGS QIAseq Inherited Cancer Panel — 28 genes (germinal)

Este panel detecta variantes germinales, en ADN extraído de sangre periférica, en los mismos 28 genes analizados de forma somática en el punto 6: APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CTNNB1, EPCAM, FANCA, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 y TP53, cubriendo entre otros los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC), síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar (FAP/MUTYH), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden y síndrome de Peutz-Jeghers.

En el mercado existen tests con marcado CE-IVD que cubren subconjuntos parciales de este contenido génico, como Devyser HBOC NGS (CE-IVD, 12 genes de cáncer de mama y ovario hereditario) o distintos kits comerciales centrados exclusivamente en BRCA1/2. Ninguno de estos tests IVD cubre de forma

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

conjunta los genes del síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), los genes de poliposis (APC, MUTYH), los genes de la vía de anemia de Fanconi (FANCA) ni otros genes de penetrancia moderada-alta (CDH1, STK11, CDKN2A, TP53, ATM, entre otros) que forman parte del panel de Pangaea Oncology. Los paneles germinales de mayor cobertura génica disponibles comercialmente (p. ej. TruSight Hereditary Cancer Panel, 113 genes) se comercializan igualmente como producto de investigación (RUO) y no con marcado CE-IVD, lo que confirma que, para paneles germinales multisíndrome de esta amplitud, no existe actualmente alternativa IVD equivalente en el mercado.

El uso de un panel único desarrollado internamente evita tener que combinar varios tests IVD parciales (con el consiguiente mayor consumo de muestra y de tiempo de respuesta) y permite ofrecer a los pacientes y a sus familiares un estudio germinal multisíndrome completo dentro del sistema de gestión de calidad acreditado por ENAC bajo la norma ISO 15189. Al compartir el mismo contenido génico que el panel somático del punto 6, se facilita además la interpretación conjunta de hallazgos germinales y somáticos (p. ej. distinguir el origen germinal o somático de una variante en BRCA1/2 detectada en tumor).

8. nCounter Gene Expression Lacrima Dx — 24 genes

Este panel cuantifica, mediante tecnología nCounter (ya validada y en uso acreditado en el laboratorio para el análisis del punto 3), la expresión de 24 genes de la respuesta inflamatoria e interferón de tipo I (B2M, CCL4, CD46, CFB, CTSS, GAPDH, HLA-A, HLA-DMB, HLA-DRB3, IFITM1, IRF7, JAK1, LGALS3, MUC1, MX1, MYD88, OAZ1, PSMB8, RARRES3, SERPING1, STAT1, STAT2, TAP1, TAPBP) en muestras de superficie ocular/lagrimal, de utilidad para el estudio de procesos inflamatorios de la unidad lagrimal (p. ej. ojo seco, disfunción de glándulas de Meibomio y otras alteraciones de la superficie ocular).

No existe actualmente en el mercado ningún test con marcado CE-IVD para esta aplicación clínica: la bibliografía disponible describe el uso de tecnología nCounter con paneles de expresión génica inmune/inflamatoria (p. ej. el panel Human Immunology V2 de NanoString) exclusivamente como herramienta de investigación para el estudio de biomarcadores de enfermedad de ojo seco, sin que ningún fabricante haya desarrollado ni marcado CE un test diagnóstico in vitro para esta indicación. Al no existir alternativa IVD, y dado que la evidencia científica disponible sobre biomarcadores de inflamación de la superficie ocular está en evolución, resulta necesario el uso de este panel como prueba desarrollada en laboratorio (LDT), con un contenido génico ajustable a medida que avance el conocimiento científico.

9. nCounter Gene Expression Lacrima Extended Dx — 96 genes

Este panel es una versión ampliada del panel del punto 8, y cuantifica mediante tecnología nCounter la expresión de 96 genes de la respuesta inmune e inflamatoria (incluyendo, además de los genes del panel base, genes de la vía del complemento, quimiocinas/citoquinas, componentes del proteasoma, factores de transcripción NF- κ B, y genes de apoptosis y respuesta a estrés celular, entre otros) en muestras de superficie ocular/lagrimal, permitiendo un perfil inmunológico más completo que el panel de 24 genes cuando la cantidad de muestra y la indicación clínica lo requieren.

Al igual que en el punto anterior, no existe en el mercado ningún test con marcado CE-IVD equivalente: los paneles de expresión génica más amplios disponibles comercialmente para esta área (p. ej. paneles de inmunología de NanoString) se comercializan exclusivamente como producto de investigación (RUO), sin marcado CE-IVD, y no existe ningún kit diagnóstico dirigido específicamente al estudio de la unidad lagrimal. El uso de este panel ampliado como LDT permite a Pangaea Oncology ofrecer, cuando la indicación clínica o de investigación traslacional lo requiera, un perfil de expresión génica más extenso que el del panel de 24 genes, dentro del mismo flujo de trabajo y sistema de gestión de calidad ISO 15189 del laboratorio.

10. TaqMan/PNA — EGFR mutación de resistencia C797S (exón 20)

Esta técnica detecta, mediante discriminación alélica (5' nucleace PCR assay en presencia de sondas PNA) sobre la misma plataforma TaqMan acreditada del punto 1, la mutación EGFR C797S, la alteración de

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

resistencia adquirida más frecuente (hasta en el 20-25% de los casos) frente a los inhibidores de EGFR de tercera generación (osimertinib) en cáncer de pulmón.

No existe en el mercado ningún test con marcado CE-IVD que detecte esta mutación: los kits CE-IVD disponibles para EGFR (therascreen® EGFR RGQ PCR Kit, theascreen® EGFR Plasma RGQ PCR Kit, cobas® EGFR Mutation Test v2, Idylla™ EGFR Mutation Test) cubren las mutaciones activadoras (exones 19 y 21) y la mutación de resistencia T790M, pero ninguno incluye C797S entre sus dianas. En la bibliografía, la detección de C797S se describe exclusivamente mediante técnicas de uso en investigación (ddPCR, NGS) sobre biopsia tisular o líquida, sin que exista un test comercial con marcado CE-IVD para esta mutación. Ante la ausencia de alternativa IVD, y dada la relevancia clínica de esta mutación para decidir el retratamiento con inhibidores de EGFR de generaciones anteriores o combinaciones de TKIs, Pangaea Oncology amplía su plataforma TaqMan/PNA ya acreditada a esta nueva diana, fuera del alcance de dicha acreditación.

11. TaqMan/PNA — PIK3CA (codones 542, 545 y 1047)

Esta técnica detecta, mediante discriminación alélica (5' nuclease PCR assay en presencia de sondas PNA) sobre la misma plataforma TaqMan del punto 1, mutaciones en los codones 542, 545 y 1047 del gen PIK3CA, relevantes para la selección de tratamiento con inhibidores de PI3K (p. ej. alpelisib) en cáncer de mama HR+/HER2-.

En el mercado existen tests con marcado CE-IVD para estos mismos hotspots, como el theascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit (diagnóstico complementario para alpelisib) o el Idylla™ PIK3CA Mutation Assay. Estos kits, sin embargo, requieren entre 2 y 10 ng de ADN purificado por reacción y una reacción independiente para cada gen. La tecnología PNA-Q-PCR de Pangaea Oncology, ya validada y acreditada para EGFR/BRAF/KRAS (punto 1), permite trabajar directamente sobre macro/microdisecciones sin necesidad de purificación previa del ADN y con cantidades de partida muy inferiores a las exigidas por los kits IVD, lo que resulta especialmente relevante en biopsias de mama con escaso material tumoral, y permite además procesar PIK3CA junto con el resto de dianas de la plataforma sobre la misma extracción, sin fraccionar aún más una muestra ya limitada.

12. TaqMan/PNA — ESR1 (codones 380, 536, 537 y 538)

Esta técnica detecta, mediante discriminación alélica (5' nuclease PCR assay en presencia de sondas PNA) sobre la misma plataforma TaqMan del punto 1, mutaciones en los codones 380, 536, 537 y 538 del gen ESR1 —los mismos cuatro hotspots del dominio de unión a ligando empleados en los principales estudios de referencia sobre resistencia a terapia endocrina (p. ej. el ensayo ddPCR del estudio PADA-1)—, responsables de más del 80% de los casos de resistencia adquirida a inhibidores de aromatasa en cáncer de mama HR+.

No existe actualmente en el mercado ningún test con marcado CE-IVD para la detección de mutaciones de ESR1 en tejido FFPE; las únicas plataformas con marcado CE-IVD que incluyen ESR1 lo hacen sobre biopsia líquida para aplicaciones de diagnóstico complementario concretas (p. ej. Guardant360 CDx), no equivalentes a la determinación en tejido tumoral que realiza Pangaea Oncology. Las técnicas descritas en la bibliografía para tejido (ddPCR, NAPA-ARMS, enhanced-ice-COLD-PCR) son igualmente de uso en investigación, sin marcado CE-IVD. Ante la ausencia de alternativa IVD, se justifica el uso de la plataforma TaqMan/PNA ya acreditada del laboratorio, extendida a esta nueva diana.

13. Idylla™ POLE-POLD1 Mutation Assay (Biocartis) — RUO comercial

Este ensayo, comercializado por Biocartis para uso en investigación (RUO), detecta de forma cualitativa y automatizada, mediante qPCR en cartucho sobre la plataforma Idylla™, mutaciones en los hotspots del dominio exonucleasa de POLE (exones 9, 11, 13 y 14) y POLD1 (exón 12), asociadas al fenotipo tumoral hipermutado. Es de utilidad para la clasificación molecular del carcinoma de endometrio (subtipo POLE-

DECLARACIÓN DE PRUEBAS DESARROLLADAS EN LABORATORIO

mutado, según la clasificación de la OMS y las guías ESGO/ESMO/ESP) y, de forma más general, como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia en distintos tipos tumorales.

Aunque la plataforma Idylla™ está marcada CE-IVD para otros ensayos del propio fabricante (p. ej. Idylla™ EGFR Mutation Test, Idylla™ BRAF Mutation Test), el propio fabricante comercializa este ensayo concreto exclusivamente como producto de investigación (RUO), sin marcado CE-IVD, por lo que no constituye un test IVD disponible en el mercado. No existe tampoco ningún otro test dirigido específicamente a POLE/POLD1 con marcado CE-IVD; la alternativa existente en el laboratorio para esta información (secuenciación de estos genes dentro de los paneles NGS de los puntos 2 y 6) requiere un mayor tiempo de respuesta y una cantidad de muestra superior a la de este ensayo automatizado y dirigido, lo que justifica su uso como prueba complementaria de respuesta rápida cuando la clasificación molecular del tumor sea clínicamente prioritaria.

REVISIÓN [01/10/2026]

DECLARACIÓN PÚBLICA RESPECTO A LA FABRICACIÓN Y USO DE PRODUCTOS IN HOUSE

Declaración pública respecto a la fabricación y uso de productos in house

Nombre del centro sanitario: Pangaea Oncology, S.A.

Dirección: Sabino Arana, 5-19 (planta -1, puerta 7), 08028, Barcelona.

Forma y lugar en la que se va a hacer pública esta declaración: *web de Pangaea Oncology* <https://panoncology.com/accreditations/>

Pangaea Oncology, S.A. declara que los productos incluidos en la tabla a continuación son fabricados y utilizados únicamente en Pangaea Oncology, S.A. y cumplen los requisitos generales de seguridad y funcionamiento (RGSF) aplicables establecidos en el Anexo I del Reglamento (UE) 2017/746, sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Asimismo, se proporciona información sobre aquellos RGSF que no se satisfacen plenamente, junto con la correspondiente justificación motivada.

Fecha y lugar: Barcelona, 01/10/2026

Nombre, cargo y firma de la persona responsable de la actividad de fabricación in house en el centro sanitario: *Miguel Ángel Molina – Chief of Laboratory & Scientific Director*

Productos sanitarios para diagnóstico in vitro LDT, RUO o fabricados “in house” y utilizados en el centro sanitario

Servicio del centro sanitario	Identificación del producto (nombre, descripción y/o referencia)	Tipo de producto (PSDIV) Clase*	Finalidad prevista, usuarios y grupo de pacientes previstos	¿RGSF cumplidos?	RGSF no cumplidos plenamente y justificación
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	1. Determinación de mutaciones EGFR (exón 19, 20, 21), BRAF (exón 15) y KRAS (exón 2) por secuenciación Sanger y discriminación alélica PNA-Q-PCR.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Selección de terapia dirigida (inhibidores de EGFR) en cáncer de pulmón y otros tumores sólidos. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	Sí	— (acreditado ISO 15189 / ENAC 750/LE1556; sin no conformidades abiertas conocidas)
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	2. Detección de alteraciones somáticas (SNV, indel, CNV) en 30 oncogenes mediante NGS.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Perfilado genómico de tumores sólidos para selección de terapia dirigida. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	Sí	— (acreditado ISO 15189 / ENAC 750/LE1556)
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	3. Detección de reordenamientos ALK, RET, ROS1 y variantes de splicing de MET exón 14 mediante hibridación génica (nCounter).	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Selección de terapia dirigida (inhibidores de ALK/RET/ROS1/MET) en cáncer de pulmón. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	Sí	— (acreditado ISO 15189 / ENAC 750/LE1556)
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	4. Illumina TruSight Oncology 500 (TSO500): NGS de 523 genes, TMB, MSI y firma de HRD.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Perfilado genómico integral de tumores sólidos para selección de terapia dirigida y ensayos clínicos. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9 (características de funcionamiento): validación formal interna en curso; los parámetros de sensibilidad/especificidad se apoyan en los datos publicados por el fabricante mientras se completa la verificación local.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	5. NGS Somatic QIAseq DNA Custom Breast-Gynecological Panel (11 genes: AKT1, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, ERBB2, ESR1, PALB2, PIK3CA, POLE, PTEN, TP53).	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Selección de terapia dirigida y clasificación molecular en cáncer de mama y ginecológico. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: validación formal interna en curso (verificación pendiente de completar).
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	6. NGS Somatic QIAseq DNA Repair Genes Panel (28 genes) para HRD y MSI somático.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Selección de terapia dirigida (inhibidores de PARP, inmunoterapia) en tumores sólidos. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: validación formal interna en curso; cantidad mínima de ADN de partida y concordancia con test IVD de HRD/MSI pendientes de documentar.

DECLARACIÓN PÚBLICA RESPECTO A LA FABRICACIÓN Y USO DE PRODUCTOS IN HOUSE

Servicio del centro sanitario	Identificación del producto (nombre, descripción y/o referencia)	Tipo de producto (PSDIV) Clase*	Finalidad prevista, usuarios y grupo de pacientes previstos	¿RGSF cumplidos?	RGSF no cumplidos plenamente y justificación
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	7. NGS QIAseq Inherited Cancer Panel (28 genes, germinal): mismo contenido génico del punto 6 en sangre periférica.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Estudio de predisposición hereditaria al cáncer (HBOC, Lynch, FAP, Li-Fraumeni y otros). Personal facultativo del laboratorio. Pacientes y familiares en estudio de cáncer hereditario.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: validación formal interna en curso; cantidad mínima de ADN de partida pendiente de documentar.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	8. nCounter Gene Expression Lacrima Dx (24 genes) en lágrimas, para estudio de inflamación de la superficie ocular (PNT-031).	PSDIV — Clase B (propuesta, a confirmar)	Apoyo al diagnóstico del síndrome de ojo seco. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes con sospecha de ojo seco/disfunción de la superficie ocular.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: verificación interna en curso (informe IV-OXX); puntos de corte de expresión génica de carácter provisional, según PNT-031.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	9. nCounter Gene Expression Lacrima Extended Dx (96 genes), panel ampliado del punto 8 (PNT-031).	PSDIV — Clase B (propuesta, a confirmar)	Apoyo al diagnóstico del síndrome de ojo seco (perfil ampliado). Personal facultativo del laboratorio. Pacientes con sospecha de ojo seco/disfunción de la superficie ocular.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: verificación interna en curso (informe IV-OXX); puntos de corte provisionales, según PNT-031.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	10. TaqMan/PNA: mutación de resistencia EGFR C797S (exón 20), sobre la plataforma del punto 1.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Evaluación de resistencia adquirida a inhibidores de EGFR de 3ª generación (osimertinib) en cáncer de pulmón. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos en progresión.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: extensión de método ya acreditado a nueva diana; verificación interna de esta diana concreta pendiente de completar.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	11. TaqMan/PNA: PIK3CA (codones 542, 545, 1047), sobre la plataforma del punto 1.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Selección de terapia con inhibidores de PI3K en cáncer de mama HR+/HER2-. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: extensión de método ya acreditado a nueva diana; verificación interna pendiente de completar.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	12. TaqMan/PNA: ESR1 (codones 380, 536, 537, 538), sobre la plataforma del punto 1.	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Evaluación de resistencia a terapia endocrina en cáncer de mama HR+. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	RGSF Anexo I, pto. 9: extensión de método ya acreditado a nueva diana; verificación interna pendiente de completar.
Laboratorio de Biología Molecular / Oncología	13. Idylla™ POLE-POLD1 Mutation Assay (Biocartis, kit comercial RUO): hotspots POLE (exones 9,11,13,14) y POLD1 (exón 12).	PSDIV — Clase C (propuesta, a confirmar)	Clasificación molecular del carcinoma de endometrio y biomarcador de fenotipo hipermutado/respuesta a inmunoterapia. Personal facultativo del laboratorio. Pacientes oncológicos adultos.	No — en proceso	Kit comercializado por el fabricante exclusivamente como RUO, sin marcado CE-IVD. RGSF Anexo I, pto. 9: rendimiento respaldado por datos multicéntricos del fabricante; verificación interna local pendiente de completar.

* La clasificación del producto se realizará de conformidad con el Anexo VIII del Reglamento (UE) 2017/746. La guía MDCG 2020-16 rev.4 proporciona información adicional para facilitar la clasificación.

† Numeración de los RGSF conforme al Anexo I del Reglamento (UE) 2017/746.