

Screeningverfahren im Vergleich⁶

99% qNIPT PraenaTest®

93% Integriertes Screening (IPS)

87% Kombiniertes Ersttrimester-Screening (ETS)

67% Quadruple Test

60% Triple Test

Detektionsraten von Screeningverfahren zur Bestimmung der fetalen Trisomie 21 im Vergleich zum qNIPT PraenaTest®^{6,7}

[...] CfDNA-Tests können auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden. [...]

Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT)⁸

[...] any patient may choose cell-free DNA analysis as a screening strategy for common aneuploidies regardless of her risk status [...]

ACOG 2015⁸

[...] NIPT offers improved accuracy when testing for common autosomal aneuploidies compared with existing tests such as cFTS [...]

ESHG/ASHG 2015⁸

[...] informing all pregnant women that NIPS is the most sensitive screening option for traditionally screened aneuploidies [...]

ACMG 2016⁸

[...] NIPT as a primary test can be offered to all pregnant women [...]

ISPD 2015⁸

⁶ Interne Daten aus der Laborroutine und klinische Daten verfügbar auf www.lifecodexx.com

⁷ Cuckle H, Benn P, Wright D (2005). Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. Seminars in Perinatology 29, 252-257.

⁸ Empfehlungen der Fachgesellschaften verfügbar auf www.lifecodexx.com

Eurofins LifeCodexx Erster NIPT-Anbieter in Europa

Bereits seit 2010 entwickeln wir klinisch validierte, nicht invasive pränatale Tests (NIPT). In 2012 wurde der PraenaTest® als Europas erster NIPT im Markt eingeführt. Heute ist er in vielen gynäkologischen Praxen in Europa, im Nahen Osten sowie in Asien als zuverlässige, schnelle und sichere Untersuchungsmethode fest etabliert. LifeCodexx gehört seit Anfang 2018 zu Eurofins Scientific, eine international führende Laborgruppe, und stärkt das Technologieportfolio des Geschäftsbereichs Clinical Diagnostics.

Experten-Hotline: +49 (0) 7531-97694844

www.lifecodexx.com

Eurofins LifeCodexx GmbH

Line-Eid-Straße 3, 78467 Konstanz, Deutschland
Tel. +49 (0) 7531-9769460, Fax +49 (0) 7531-9769480
info@lifecodexx.com

© LifeCodexx/PraenaTest/PrenaTest sind eingetragene Warenzeichen der Eurofins LifeCodexx GmbH, Deutschland



Eurofins LifeCodexx gehört zu:

eurofins | Clinical Diagnostics

Global vertreten für eine erstklassige medizinische Versorgung:

- Über 65.000 Patienten pro Tag
- Über 110 Millionen Tests pro Jahr
- Über 800 Blutentnahme-Zentren
- Über 250 städtische Labore
- 60 Krankenhauslabore
- Von der Probenabholung bis zur medizinischen Beratung
- Mit medizinischer Interpretation
- Akkreditierte Labore

Folgen Sie uns:

- @EurofinsGroup
- www.facebook.com/EurofinsGroup
- www.linkedin.com/company/Eurofins

www.eurofins.com

eurofins | LifeCodexx

**qNIPT
PraenaTest®**

qPCR-basierter NIPT
für die fetale Trisomie 21

lifeCodexx | Arztinformation

02



Der smarte qNIPT Assay

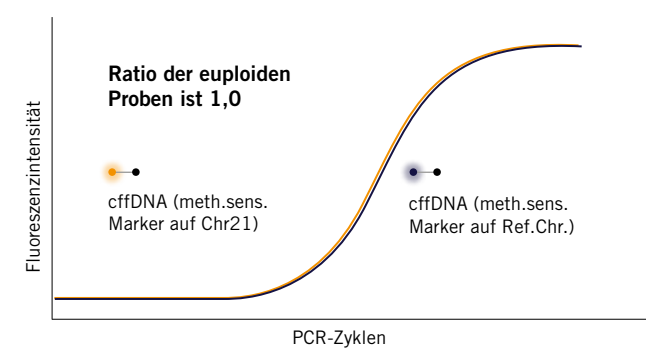
Bestimmung der fetalen Trisomie 21 auf Basis einer quantitativen Echtzeit-PCR

Entwickelt von LifeCodexx basiert der smarte qNIPT Assay auf einer quantitativen Echtzeit-PCR (qPCR). Er nutzt bekannte Unterschiede in den Methylierungsmustern spezifischer Genregionen in mütterlicher und fetaler DNA. Bestimmte Genregionen in der mütterlichen DNA sind hypomethyliert während die gleichen Genregionen in der fetalen DNA hypermethyliert sind. Diese methylierungsspezifischen Genregionen werden als DNA-Biomarker zur Bestimmung der fetalen Trisomie 21 herangezogen.

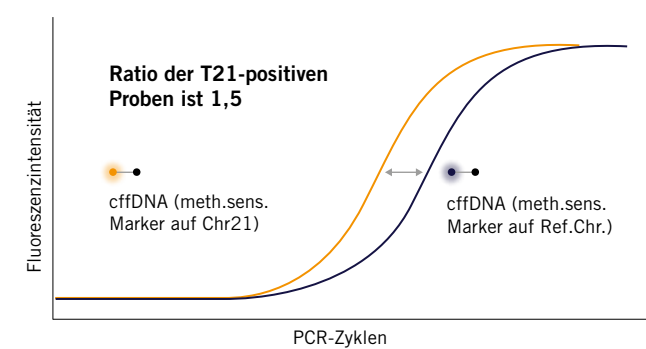
Unterschiedliche qPCR-Signale für Chromosom 21 und Referenzchromosom

In einem euploiden Fall sind die ermittelten CP-Werte¹ für das Chromosom 21 und das Referenzchromosom nahezu identisch, wohingegen in einem positiven T21-Fall der CP-Wert für das Chromosom 21 erniedrigt ist. Dies bedeutet, dass im positiven T21-Fall der Schwellenwert für das Chromosom 21 früher überschritten wird als beim nicht betroffenen Referenzchromosom. Dies beruht darauf, dass für eine positive T21-Probe die ursprüngliche DNA-Menge des Chromosoms 21 höher ist als die ursprüngliche Menge des nicht betroffenen Referenzchromosoms. Das Chromosom 21 ist im Durchschnitt 1,5-fach höher konzentriert. Dies entspricht drei Kopien des Chromosoms 21.

Trisomie 21 negativ



Trisomie 21 positiv



Vergleich der fetalen DNA des Chromosoms 21 und Referenzchromosoms für alle Proben auf einem Lauf.

Klinische Leistungsbeurteilung

Klinische Leistungsbewertung im Vergleich mit dem NGS-basierten PraenaTest®

Auf Basis mehrerer Pilot- und Machbarkeitsstudien mit insgesamt ca. 1.500 Proben wurde in einer verblindeten Validierungsstudie die klinische Leistungsfähigkeit des qNIPT an Blutproben von Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft beurteilt. Alle Proben wurden zuvor von einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut verblindet. Nach der Extraktion zellfreier DNA sowie nach methylierungsspezifischem Verdau der DNA-Proben wurde eine Multiplex-qPCR durchgeführt. Anschließend wurden die so erhaltenen primären qPCR-Daten mit der CE-markierten PraenaTest® Analysesoftware ausgewertet. Zusammen mit Ergebnissen aus bestätigenden NGS-Analysen wurden dann die qNIPT-Ergebnisse mit Ergebnissen aus der klinischen PraenaTest®-Routine verglichen und bewertet.²

Studienergebnisse

Die Studienergebnisse der Leistungsbewertung (n=966) zeigen eine positive prozentuale Übereinstimmung (PPA, positive percentage agreement; entspricht der Sensitivität) von 100% (niedrigeres 1-seitiges 95% Konfidenzintervall von 91,8%; n=35/35) sowie eine negative prozentuale Übereinstimmung (NPA, negative percentage agreement; entspricht der Spezifität; n=931/931) von 100% im Vergleich zum NGS-basierten PraenaTest®. Der negative prädiktive Wert (NPV, negative predictive value) für qNIPT sowie für die bestätigenden NGS-Analysen war 100% (niedrigeres 1-seitiges 95% Konfidenzintervall von 99,68%). Der durchschnittliche Anteil zellfreier fetaler DNA aller untersuchten Blutproben betrug 8,1%. Der qNIPT lieferte auch zuverlässige Testergebnisse bei 54 Blutproben mit einem Anteil fetaler DNA von unter 4% bzw. sogar bis zu 2,4%.

qNIPT – robust und zuverlässig

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der qNIPT eine äußerst zuverlässige Untersuchungsmethode ist, welche in der klinischen Routine gemäß den Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften³ eingesetzt werden kann. Während andere NIPT-Methoden einen fetalen DNA-Gehalt von mindestens 4% in Blutproben von Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft voraussetzen, konnten wir in unserer Studie zeigen, dass der qNIPT auch bei Blutproben mit einem fetalen DNA-Gehalt von 2,4% erfolgreich angewendet werden kann.

| Studie 2016 | |
|--|----------------|
| Korrekt klassifizierte Proben | 966/966 (100%) |
| Trisomie 21 positiv | 35/35 (100%) |
| Trisomie 21 negativ | 931/931 (100%) |
| Sensitivität (niedrigeres 1-seitiges 95% KI) | 100% (91,88%) |
| Spezifität (niedrigeres 1-seitiges 95% KI) | 100% (-) |
| NPV (niedrigeres 1-seitiges 95% KI) | 100% (99,68%) |

Für den qNIPT Assay ist die Menge an cffDNA nicht ausschlaggebend. Es wird lediglich geklärt, ob die Probe grundsätzlich cffDNA enthält.

1 Definition CP-Wert des Lightcyclers (Roche): Crossing Point (Cp) beschreibt den Zyklus, an dem das Signal aus dem Hintergrund tritt.
 2 LifeCodexx interne Daten aus der Laborroutine (August 2012 bis September 2016).
 3 ACOG 2015; ESHG/ASHG 2015; ACMG 2016; ISPD 2015; Schmid M et al. Drei Länder... Ultraschall in Med 2015; 36: 507-510
 4 Nach Probeneingang und erfolgreicher Qualitätskontrolle. Montag bis Freitag, ausgenommen Samstag, Sonntag und an Feiertagen.
 5 Interne Daten aus der Laborroutine und klinische Daten basierend auf qPCR und NGS verfügbar auf www.lifecodexx.com

qNIPT PraenaTest® Sicher. Schnell. Zuverlässig.

Aus dem Blut schwangerer Frauen mit Einlingsschwangerschaft bestimmt der qNIPT PraenaTest® ab SSW 9+0 p.m. die fetale Trisomie 21 mit hoher Testgenauigkeit. Der qNIPT PraenaTest® ist uneingeschränkt nach Kinderwunschbehandlung – auch Eizellspende – einsetzbar. Auf Wunsch wird das fetale Geschlecht bestimmt. Testergebnisse liegen i.d.R. in zwei bis sechs Arbeitstagen nach Probeneingang und erfolgreicher Qualitätskontrolle vor.⁴

| 99% | 0,1% | <0,6% | 2 – 6 Tage |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Testgenauigkeit ⁵ | Falsch-Positiv-Rate ⁵ | Ausfallrate ⁵ | Lieferzeit ⁴ |

Erfüllt die In-Vitro-Diagnostik-Direktive 98/79/EG
Weltweit erster NIPT mit CE-gekennzeichneter Analysesoftware

Erfahrung aus der klinischen Routine seit Markteinführung im Januar 2017

Die Daten basieren auf einer internen Datenerhebung aus der Laborroutine sowie auf Rückmeldungen der Ärzteschaft zu diskordanten Ergebnissen.

| qNIPT PraenaTest® | |
|------------------------------|--------|
| Prävalenz T21 positive-Fälle | 1,34% |
| Sensitivität | 98,92% |
| Spezifität | 99,99% |
| PPV | 99,46% |
| NPV | 99,99% |