

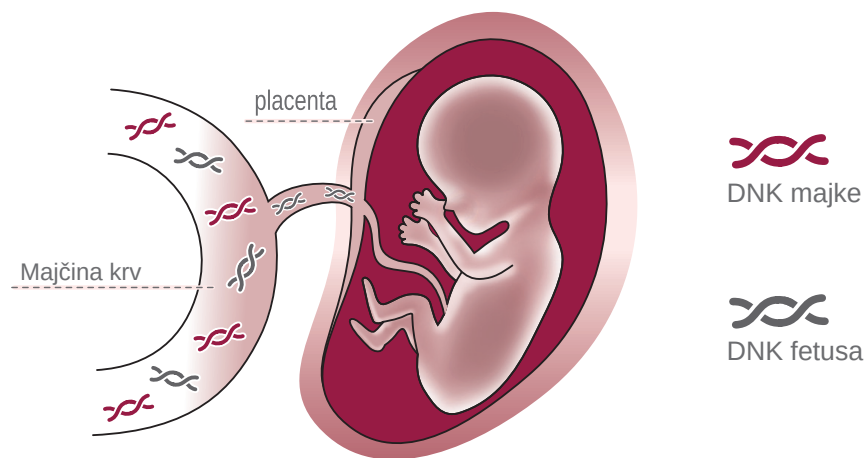


 PrenatalSafe<sup>®</sup>

Ne-Invanzivni Prenatalni Test (NIPT)

Analiza slobodne DNK fetusa iz majčine krvi radi detektovanja učestalijih **fetalnih aneuploidija** u trudnoći i radi određivanja **kariotipa fetusa**

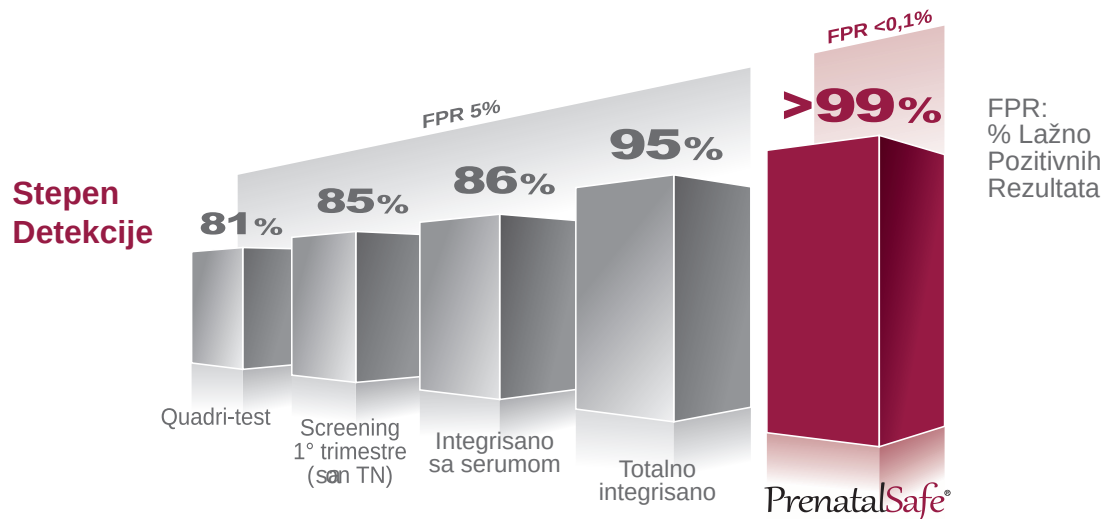
# PrenatalSafe® je neinvanzivni prenatalni test koji detektuje aneuploidije i strukturne promene hromozoma fetusa, kroz analizu fetalne slobodne DNK iz uzorka krvi trudnice.



Tokom trudnoće, neki fragmenti DNK fetusa cirkulišu u majčinoj krvi. Fetalna DNK se sastoji od kratkih fragmenata DNK (145/200 bp) prisutnih u plazmi sa promenljivim procentom u zavisnosti od gestacionog perioda kao proizvod trofoblasta placente. Ova DNK je merljiva od 5. gestacijske nedelje; njena koncentracija raste u narednim nedeljama a nestaje brzo posle porođaja. Količina cirkulišuće DNK fetusa od 9. do 10. nedelje gestacije je dovoljna da omogući visoku specifičnost i osetljivost testa.

# PrenatalSafe® smanjuje rizik trudnicama od nepotrebnog izlaganja invazivnim prenatalnim ispitivanjima

Skринing prvog trimestra ima incidencu od 5% lažno pozitivnih rezultata, uzrokujući značajno uvećanje broja nepotrebnih invazivnih pregleda



## Veća Tačnost

PrenatalSafe® garntuje veću tačnost u odnosu na test skринinga prvog trimestra, sa stepenom uspešnosti >99% i sa incidencom lažnih pozitivnih rezultata <0,1%



## **Jednostavan**

Potrebna je mala količina krvi (8-10ml) od 10. gestacijske nedelje

## **Siguran**

Nema rizika od abortusa koji postoji u slučaju prenatalnih invanzivnih dijagnostika

## **Pouzdan**

Osetljivost veća od 99% - Lažno pozitivni <0,1%

## **Brz**

Tehnologija FAST: rezultati u okviru samo 3 radna dana

## **Osetljiv**

Omogućava određivanje aneuploidija hromozoma i kod najnižih količina fetalne frakcije (do nivoa od 2%), za razliku od drugih testova koji zahtevaju fetalnu DNK >4%

## **Kompletan**

Određuje anomalije hromozoma u celom genomu, sa rezultatima koji su veoma slični analizi fetalnog kariotipa

# PrenatalSafe® je pogodan svakom tipu trudnoće



Indikovano za sve trudnice,  
ispod i preko 35 godina starosti

Preporučuje se u slučajevima kada je  
invazivno ispitivanje kontraindikovano

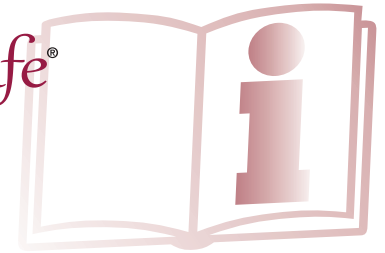
Sprovodi se u situacijama  
i **jednoplodnih i blizanačkih** trudnoća, postignutim  
kako prirodnom koncepcijom, tako i **asistiranom**  
**fertilizacijom, autolognom i heterolognom**

Koristan kao **follow-up** u slučajevima  
pozitivnog skrininga prvog trimestra

Pogodan u slučajevima  
anamneze **porodične aneuploidije**

Takođe koristan u slučaju da je partner nosilac kopije  
**uravnotežene translokacije**

# Procedura sprovođenja PrenatalSafe® testa je jednostavna i intuitivna



1

Zatražiti kit za uzorkovanje



2

Popuniti formulare zahteva i  
izjave informisane saglasnosti



3

Uzorkovati krv



4

Poslati uzorak u laboratoriju



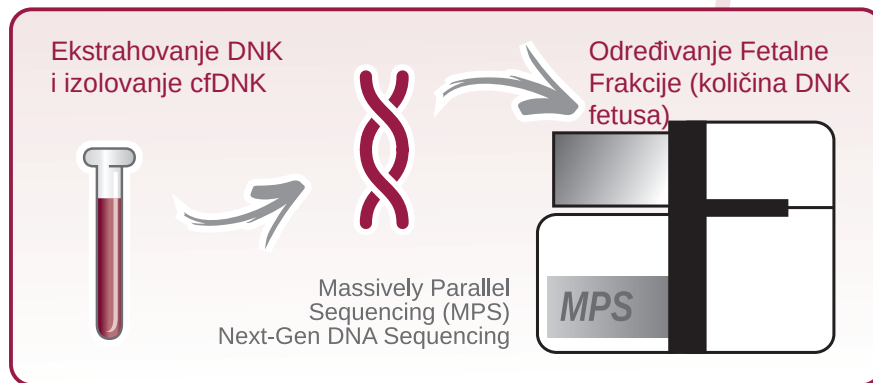
5

Primanje rezultata

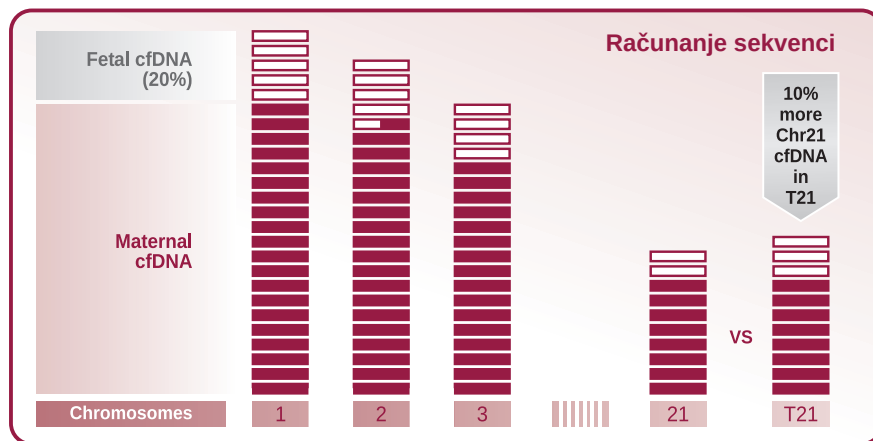


**Uključene su genetske konsultacije pre  
i posle testa**

# PrenatalSafe® Masivno Paralelno Sekvencioniranje celog genoma



## Upoređivanje sekvenci i računanje



# PrenatalSafe® ima pet nivoa dubine istraživanja

radi maksimalnog približavanja prenatalnog skrininga potrebama majke



## 3 PrenatalSafe® 3

samo aneuploidije hromozoma 21,18 i 13

za one koji ne žele analizu polnih hromozoma

Trisomia 21	Daunov sindrom
Trisomia 18	Edwardsov sindrom
Trisomia 13	Patau sindrom
pol deteta	opciono

## 5 PrenatalSafe® 5

aneuploidije hromozoma 21,18,13 kao i polnih hromozoma - X,Y

Trisomia 21	Daunov sindrom
Trisomia 18	Edwardsov sindrom
Trisomia 13	Patau sindrom
Monosomia X	Tarnerov sindrom
XXX	Trisomia X
XXY	Klinefelterov sindrom
XYY	Jacobsov sindrom
Pol deteta	Opciono

## PrenatalSafe® Plus

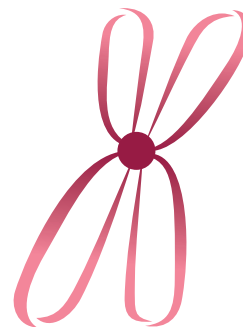
aneuploidije hromozoma 21,18,13,X,Y, Trizomije 9 i 16, sindromi microdelecija, pol deteta

Sindromi microdelecija	Regioni hromozoma	Učestalost
Di George	delecije 22q11.2	1/2.000 - 1/4.000
Cri-du-chat	delecije 5p	1/15.000 - 1/50.000
Prader-Willi	delecije 15q11.2	1/25.000
Angelman	delecije 15q11.2	1/10.000 - 1/20.000
Delezione 1p36	delezione 1p36	1/5.000 - 1/10.000
Wolf-Hirschhorn	delecije 4p	1/50.000



# PrenatalSafe® KARYO

## novi neinvazivni prenatalni test koji analizira fetalni kariotip



Tehnologija poslednje generacije dozvoljava detektovanje aneuploidija i strukturnih promena (duplikacije i delecije segmenata) svakog hromozoma fetalnog kariotipa

PrenatalSafe® KARYO omogućava pregled svih hromozoma



■ PrenatalSafe® KARYO

■ Ostali NIPT

PrenatalSafe® KARYO Plus je još razvijenija verzija testa PrenatalSafe® KARYO, kojoj je dodata mogućnost detektovanja submikroskopskih strukturalnih abnormalnosti hromozoma fetusa - čestih sindroma kao što su mikrodelecije.

Dakle, PrenatalSafe® KARYO Plus utvrđuje i postojanje najčešćih sindroma mikrodelecija – pored postojećih u okviru PrenatalSafe® Plus i sledećih tri dodatno:

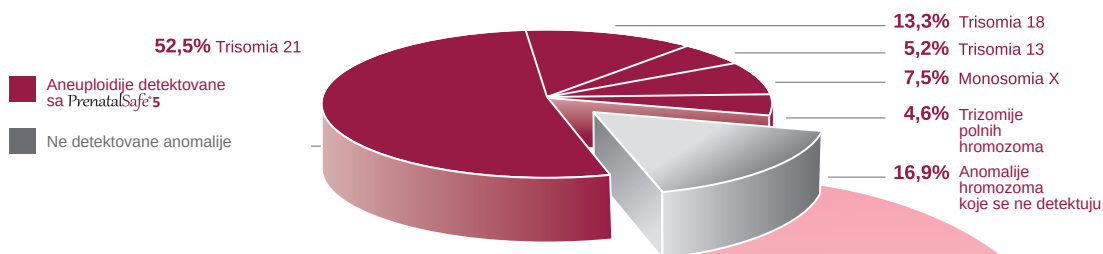
Sindromi	Regioni	Učestalost
Jacobsov sindrom	delecije 11q23-q24.3	1/100.000
Langer-Giedion sindrom	delecije 8q24.11-q24.13	1/200.000
Smith-Magenis sindrom	delecije 17p11.2	1/15.000 - 1/25.000

PrenatalSafe® KARYO Plus pruža veću rezoluciju (60 miliona čitanja, dok drugi NIPT testovi imaju do 10 miliona), veću mogućnost nalaženja strukturnih abnormalnosti hromozoma (> 7 Mb).

PrenatalSafe® KARYO detektuje  
96,2% anomalija hromozoma  
primećenih po rođenju

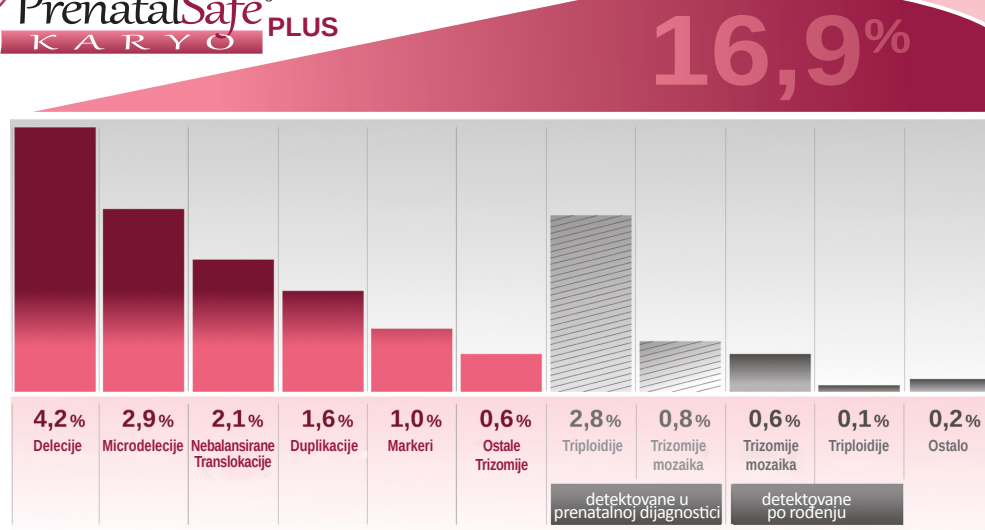
99.1%

PrenatalSafe® KARYO Plus detektuje 99,1%  
anomalija primećenih po rođenju



Incidenca aneuploidija dodatno  
detektovanih sa

PrenatalSafe® PLUS  
KARYO

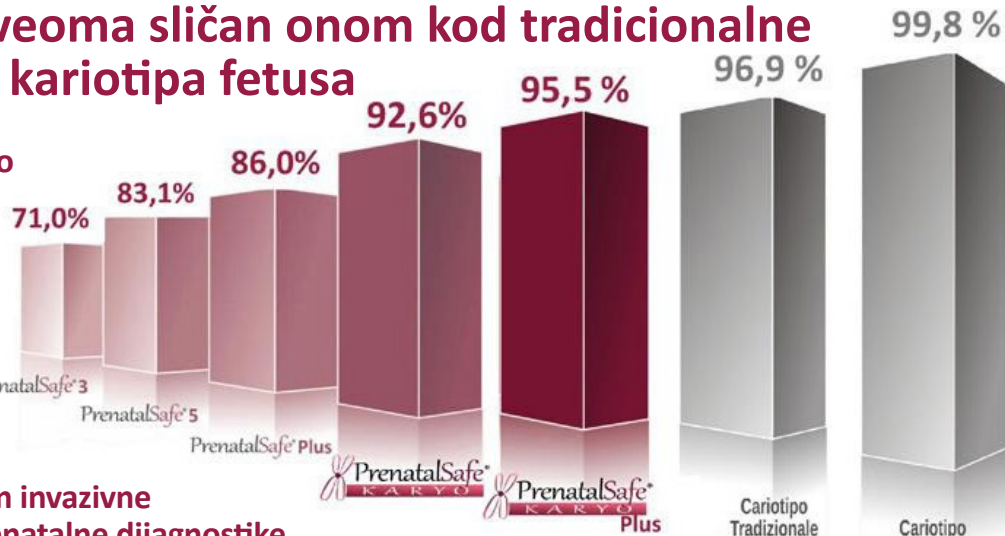


Aneuploidije detektovane sa PrenatalSafe Karyo Plus      Anomalije ne detektovane (nema preživljavanja)      Ne detektovane anomalije

PrenatalSafe® KARYO evidentira 92,6% hromozomskih anomalija detektovanih pre rođenja, dok

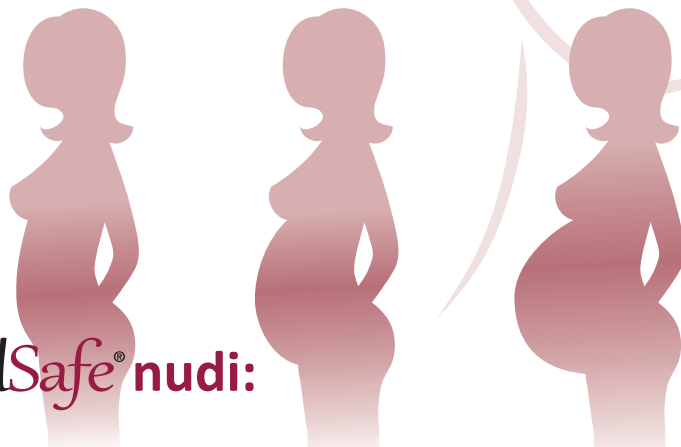
PrenatalSafe® KARYO Plus evidentira 95,5% na taj način dostižući nivo stepena detekcije koji je veoma sličan onom kod tradicionalne analize kariotipa fetusa

Ovakav nivo dubinskog istraživanja je do sada bio moguć samo analizom fetalnog kariotipa, korišćenjem invazivne tehnike prenatalne dijagnostike



	Tradicionální fetalni cariotip	PrenatalSafe® KARYO	PrenatalSafe® Plus
Analiza svakog hromozoma	✓	✓	✓
Sposobnost otkrivanja strukturnih abnormalnosti do 7MB	✗	✗	✓
Sposobnost otkrivanja strukturnih abnormalnosti do 10MB	✓	✓	✓
Neinvazivna metoda	✗	✓	✓
Nebalansirane translokacije	✓	✓	✓
Delecije/Duplikacije segmenata	✓	✓	✓
Mozaične aneuploidije	✓	✗	✗
Markirani hromozomi	✓	✓	✓
Microdelecije	✗	✗	✓
Triploidije	✓	✗	✗
Test dijagnostike	✓	✗	✗

# PrenatalSafe® štiti trudnice i njihovu trudnoću



## PrenatalSafe® nudi:

**Gratis asistencija** u slučaju patološkog rezultata, u vidu određivanja kariotipa fetusa **citogenetskom i molekularnom metodom**

**Gratis biopsija horiona i amniocenteza** na osnovu sporazuma ginekologa i Genome

**Povraćaj novca** u slučaju nemogućnosti dobijanja rezultata zbog ograničene količine fetalne DNK

**Gratis određivanje Rh(D)** fetusa u slučaju da je majka Rh(-)

# PrenatalSafe® je veoma jednostavan test



- Konsultovati genetičara pre i posle izvođenja testa
- Kit za transport uzorka i transport uzorka krvi su besplatni
- Usaglašenost sa važećim propisima
- Sertifikat kvaliteta
- Gratis transport bioloških uzoraka
- Maksimalna posvećenost klijentima
- Maksimalna fleksibilnost i dostupnost od transporta do izveštavanja, uz podršku i garanciju kvaliteta
- Obuke i kontinuirano profesionalno informisanje, promotivni material posvećen trudnicama

# Zašto PrenatalSafe® ?



## To je test merenja

- 5 različita nivoa da se zadovolje potrebe svake trudnoće



## Kompletan servis

- Pomoć
- Saveti
- **Besplatan transport** prema postojećim standardima
- **Obrazovni**
- **Uzorkovanje** kod kuće (idealno u slučaju rizičnih trudnoća) ili u profesionalnim prostorijama



## Gratis RHPsafe

- Gratis ne invazivno određivanje RH(D) fetusa, u slučaju da je majka RH(-).



## Radi se u Italiji

- **Kratak put** uzoraka
- **Manji rizik za pogoršanje** stanja uzoraka usled dužine transporta
- **Rezultati** u kratkom vremenu

# PrenatalSafe® **Uporedni pregled ponude**

	PrenatalSafe® 3	PrenatalSafe® 5	PrenatalSafe® Plus	PrenatalSafe® KARYO	PrenatalSafe® KARYO plus
<b>Trizomije</b>	Trizomije 13 Trizomije 18 Trizomije 21	Trizomije 13 Trizomije 18 Trizomije 21	Trizomije 13 Trizomije 18 Trizomije 21 Trizomije 9 Trizomije 16	<b>SVIH 23 PARA HROMOZOMA</b>	<b>SVIH 23 PARA HROMOZOMA</b>
<b>Aneuploidije X,Y (polnih) hromozoma</b>		Trizomija X  Turnerov Sindrom (monozomija X)  Klinefelter Sindrom (XXY)  Jacobsov Sindrom (XYY)	Trizomija X  Turnerov Sindrom (monozomija X)  Klinefelter Sindrom (XXY)  Jacobsov Sindrom (XYY)		
<b>Određivanje pola deteta Muški/Ženski</b>	DA	DA	DA	DA	DA
<b>Određivanje RH (D) deteta</b>	DA	DA	DA	DA	DA
<b>Microdelecije</b>			1p36 delecija sindrom  Angelman sindrom  Prader-Willi sindrom  Cri du Chat sindrom  Wolf-Hirschhorn sindrom  DiGeorge sindrom  Velocardialfacial sindrom		1p36 delecija sindrom  Angelman sindrom  Prader-Willi sindrom  Cri du Chat sindrom  Wolf-Hirschhorn sindrom  DiGeorge sindrom  Velocardialfacial sindrom  Jacobsen sindrom  Langer-Giedion sindrom  Smith-Magenis sindrom

# Tehnologija PrenatalSafe® garantuje najbolji profesionalni rezultat



**Visoka rezolucija:** sekvencioniranje unutar genoma fetusa

## **Potpunost**

moćnost određivanja aneuploidija i strukturnih promena hromozoma u svakom hromozomu kariotipa fetusa

## **Utvrđivanje i izveštavanje o Fetalnoj Frakciji**

## **Visoka senzibilnost**

rezultati dostupni čak i pri niskim količinama cfDNK fetusa  
(Fetalna Frakcija 2%)

## **Niska učestalost povlačenja uzorka (<1%)**

## **Jedna epruveta sa 8-10 ml krvi**

dovoljna je mala količina krvi kao uzorak

**Brzi rezultati:** 3 radna dana sa FAST procedurom




# PrenatalSafe® detektuje aneuploidije čak i sa niskom količinom Fetalne Frakcije (>2%)

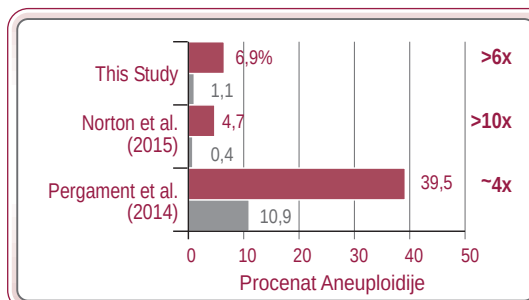
Po međunarodnim preporukama treba obratiti posebnu pažnju na uzorke fetusa sa niskim fetalnim frakcijama jer se smatraju da su pod većim rizikom ( 4 do 10 puta ) na postojanje hromozomskih aneuploidija

	Total <sup>4</sup>	2%<FF<4% <sup>4</sup>	FF ≥4% <sup>4</sup>
Broj uzoraka sa aneuploidijom (%)	107 (1.5%)	27 (25.2%)	80 (74.8%)
- Stvarno pozitivni - br. (%)	105	25 (23.8%)	80 (76.2%)
- T21	76	17	59
- T18	20	3	17
- T13	9	5	4
- Lažno pozitivni-br.	2	2	0
- T21	1	1	0
- T18	1	1	0
- T13	0	0	0
<b>Učestalost aneuploidije</b>	1.5%	6.9%***	1.1%

\*\*\*p<0.001



**23,8%** aneuploidija ne bi bilo konstatovano da nema NIPT metode koja detektuje aneuploidiju pri niskoj FF



Učestalost aneuploidija se povećava od 4 do 10 puta u uzorcima sa niskim Fetalnim Frakcijama. Koristeći 4 % kao donju granicu za Fetalnu Frakciju , isključuju se uzorci pod većim rizikom od aneuploidija.



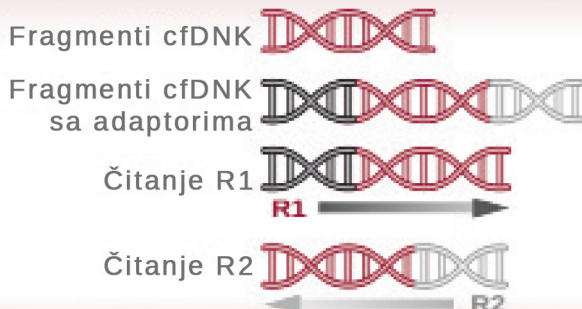
Naučna literatura i međunarodne smernice od nedavno se slažu da treba obratiti posebnu pažnju na uzorke sa niskim fetalnim frakcijama (< 4 %), kao na uzorke sa većim rizikom od hromozomskih aneuploidija. Kao posledica toga, činjenica da su usvojene, od strane stručnih osoba, metode NIPT koje nisu adekvatne za analizu tih uzoraka, može biti elemenat povrede u slučaju medicinsko - pravnih sporova

Sa PrenatalSafe® Fetalna Frakcija se utvrđuje i prikazuje u izveštaju

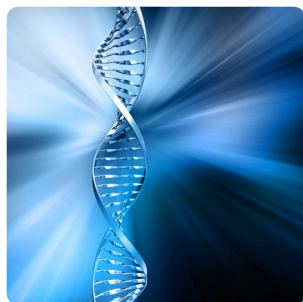
# PrenatalSafe® Tehnologija nove generacije poboljšava kvalitet rezultata



## Poboljšana rezolucija

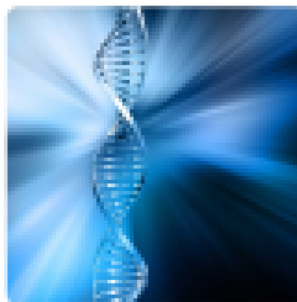


Uvođenjem dvosmernog sekvencioniranja (krajnjih uparivanja) genoma fetusa se udvostručuje broj čitanja (do 60 miliona čitanja, dok drugi NIPT testovi imaju samo do 10 miliona), samim tim se postiže poboljšanje pouzdanosti testa



PrenatalSafe® test  
(~60M prosečno brojanja/uzorku)

VS.



Drugi ne-invazivni prenatalni testovi  
(1.15M–6.5M prosečno brojanja/uzorku)

Test koristi oko **28 - 60 miliona brojanja** po uzorku, **70% više** u odnosu na najbliži NIPT test, čime se obezbeđuje jasnija rezolucija radi pouzdanijih rezultata.

**Više brojanja obezbeđuje veću rezoluciju i poverenje u rezultate, odnosno veću tačnost i moć u određivanju fetalne frakcije !**

Kao primer, može poslužiti poređenje u broju pixela na slici digitalne kamere – što ih je više, slika je jasnija!



## Potpuna automatizacija i veliki kapacitet



- Procedura u laboratoriji je **potpuno automatizovana**, od ekstrakovanja DNK (f) do analize podataka.
- Kapacitet analize **visokih zapremina uzoraka**.
- Značajno **smanjenje troškova**.



## Proces rada CE-IVD i optimizacija analitičkog protokola



- Algoritam i reagensi sa oznakom CE-IVD, za kvalitet i reproduktivnost rezultata.
- Standardizacija i veća pouzdanost rezultata.

**PrenatalSafe®: tačniji, kompletniji i osetljiviji NIPT, dostupan i procesuiran u Italiji**

### Bibliografia

- (1) Wellesley, D, et al. Eur J Hum Genet, 2012, 20:521-526
- (2) Ronald Wapner, M.D. et al. N Engl J Med 2003;349:1405-13
- (3) • Ministero della Salute. Linee-Guida Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT). Maggio 2015
- Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2015; 126:e31-7.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. Am J Obstet Gynecol 2015;212:711-6.
- Benn P, Borrell A, Chiu RW, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn 2015; 35:725-34.
- (4) Dati presentati da Genoma Research all'European Human Genetics Conference (ESHG) Glasgow 2015 e all'International Conference on Prenatal Diagnosis (ISPD) Washington 2015 (Fiorentino et al., Prenat Diagn in press).
- (5) Yu et al. 2014 Proc Natl Acad Sci U S A 10;111:8583-8588).

# Statistika (Ažurirano novembra 2015.)

## Standardni protokol

Performanse (sve anomalije hromozoma)	No.	Potvrđeni rezultati	Nepotvrđeni rezultati	%
Broj trudnoća	25.500	25.433	67	99,74%
Broj uzoraka sa euploidnim rezultatom	25.047	25.045	2	99,99%
Broj uzoraka sa aneuploidnim rezultatima	453	388	65	
Trisomia 21	203	197	6	
Trisomia 18	44	39	5	
Trisomia 13	29	23	6	
Monosomia X	99	59	40	

Performanse testa	No.	95% CI
Broj lažno pozitivnih rezultata	47	
Broj lažno negativnih rezultata	2	
Broj tačno pozitivnih	341	
Broj tačno negativnih	21.610	
Osetljivost %Lažno negativni	99,42% 0,58%	97,91% to 99,93%
Specifičnost %Lažno pozitivni	99,78% 0,22%	99,71% to 99,84%
Predpostavka pozitivne vrednosti	87,89%	84,22% to 90,96%
Predpostavka negativne vrednosti	99,99%	99,97% to 100,00%

## Protocollo Fast

Anomalija hromozoma	No. (totale)	No. (euploidi)	Osetljivost	95% CI	% Lažno negativni	Predpostavka pozitivne vrednosti	95% CI
Trisomia 21	9.710	111/111	100,00%	96,73% to 100,00%	0,00%	98,59%	93,75% to 99,78%
Trisomia 18	9.710	24/24	100,00%	85,75% to 100,00%	0,00%	95,45%	79,65% to 99,90%
Trisomia 13	9.710	12/12	100,00%	73,54% to 100,00%	0,00%	100,00%	73,54% to 100,00%
Monosomia X	9.710	36/36	100,00%	90,26% to 100,00%	0,00%	73,47%	58,92% to 85,05%

Anomalija hromozoma	No. (totale)	No. (euploidi)	Specifičnost	95% CI	% Lažno pozitivni	Predpostavka negativne vrednosti	95% CI
Trisomia 21	9.710	9.597/9.599	99,99%	99,92% to 100,00%	0,02%	100,00%	99,96% to 100,00%
Trisomia 18	9.710	9.685/9.686	99,99%	99,94% to 100,00%	0,01%	100,00%	99,96% to 100,00%
Trisomia 13	9.710	9.722/9.722	100,00%	99,96% to 100,00%	0,00%	100,00%	99,96% to 100,00%
Monosomia X	9.710	9.661/9.674	99,87%	99,77% to 99,93%	0,13%	100,00%	99,96% to 100,00%



[www.prenatalsafe.it](http://www.prenatalsafe.it)  
[www.laboratoriogenoma.eu](http://www.laboratoriogenoma.eu)

Laboratori Roma  
00138 Roma  
Via di Castel Giubileo, 11

Laboratori Milano  
20161 Milano  
Affori Centre, Via Enrico Cialdini, 16

GENOPHARM  
[www.genopharm.rs](http://www.genopharm.rs)  
[info@genopharm.rs](mailto:info@genopharm.rs)

tel: 011/425 21 21  
Besplatan poziv  
**0800 50 50 51**