

# Un test basato sull'EVIDENZA SCIENTIFICA

Harmony Prenatal Test si basa su una promessa molto semplice. La nostra promessa è offrire ai clinici di tutto il mondo e alle donne in gravidanza di qualsiasi età un test semplice e non invasivo per lo screening delle anomalie cromosomiche più comuni, come la trisomia 21.

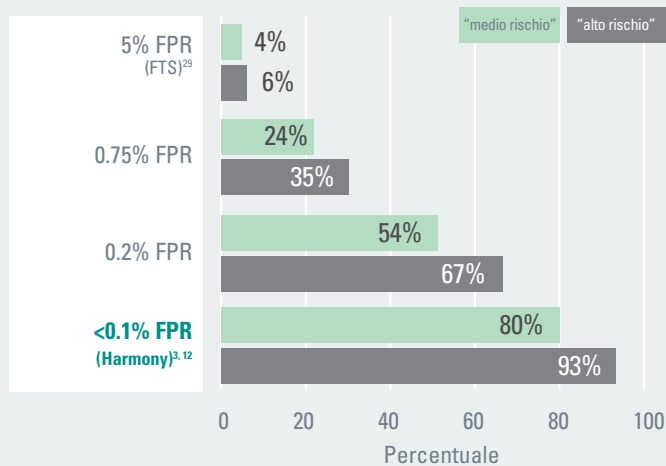
Ogni clinico deve fare affidamento su risultati tempestivi, accurati e basati su solide evidenze scientifiche come quelli che noi siamo in grado di garantire ogni giorno.



## Eccezionale valore predittivo positivo (PPV)

Il PPV per qualsiasi test di screening dipende dall'incidenza della condizione patologica in una popolazione specifica e dal tasso di falsi positivi del test. <sup>Figura 2</sup> Nella trisomia 21, il basso tasso di falsi positivi inferiore allo 0,1% del Harmony Prenatal Test consente anche di garantire un PPV eccezionale.<sup>12, 28</sup> Harmony Prenatal Test rappresenta quindi la scelta per i clinici alla ricerca di una soluzione efficiente che garantisca chiarezza, aumenti al massimo il PPV e riduca al minimo i falsi allarmi in entrambe le popolazioni ad alto e a basso rischio.<sup>12, 28</sup>

Figura 2  
**PPV teorico per la trisomia 21 nelle popolazioni a medio e ad alto rischio\***

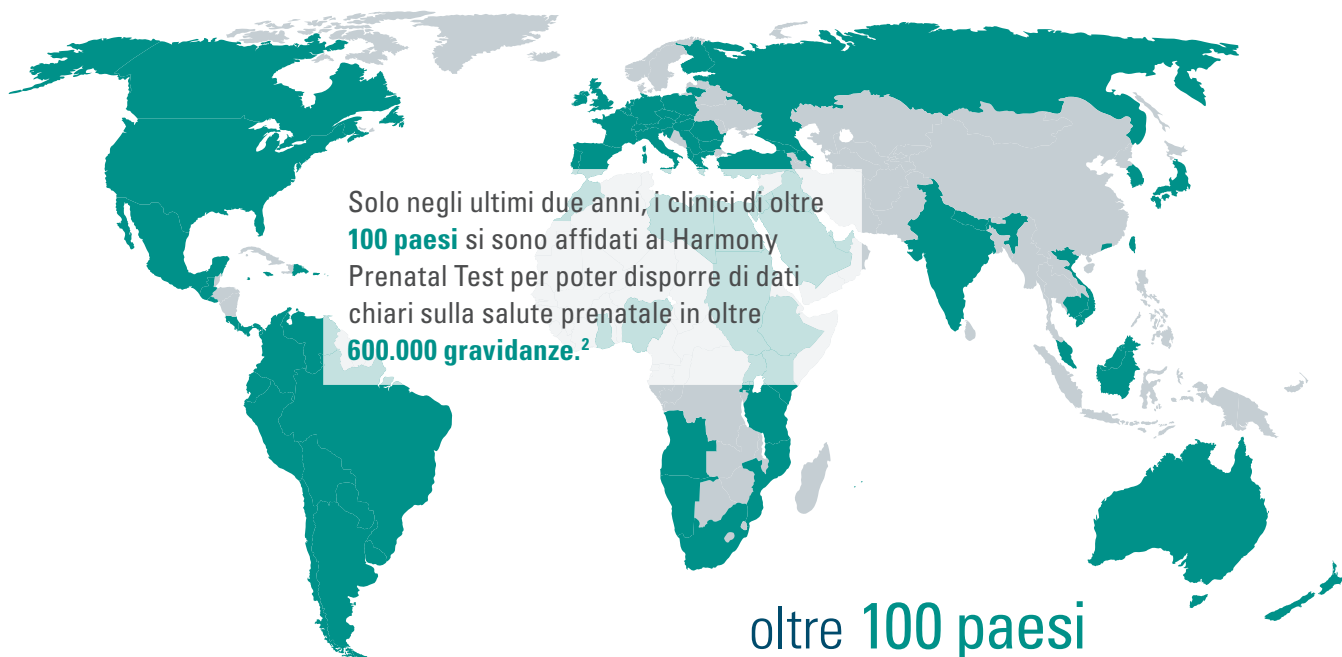


\* Il PPV teorico riportato sopra è stato calcolato sulla base della prevalenza della trisomia 21 (1/417 per la popolazione "a medio rischio" e 1/249 per la popolazione "ad alto rischio" a tassi diversi di falsi positivi (FPR).

## Leader global

Dopo il suo ingresso nel mercato nel 2012, l'utilizzo del Harmony Prenatal Test si è diffuso rapidamente. Nel 2015 abbiamo iniziato il trasferimento di tecnologia del test Harmony per consentirne l'esecuzione su base locale e soddisfare così le esigenze dei mercati di tutto il mondo. L'accelerazione dei processi di decentralizzazione e localizzazione prevista per i prossimi anni non ci coglierà impreparati.

## 600,000+ gravidanze in



# Studio di riferimento NEXT (Non - invasive EXamination of Trisomy) su *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>

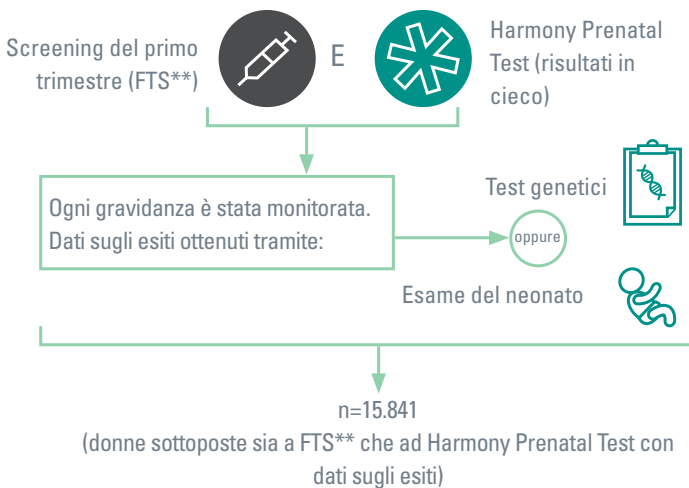
**HARMONY PRENATAL TEST SI È DIMOSTRATO NOTEVOLMENTE SUPERIORE** allo screening combinato del primo trimestre (FTS<sup>\*\*</sup>) sia per il tasso di rilevazione della trisomia 21 che per il tasso di falsi positivi in un confronto diretto prospettico in cieco.

## Popolazione dello studio

Donne (età dai 18 ai 48 anni, età media 31) con gravidanza singola, compresa tra la 10<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana di gestazione.

## Disegno dello studio

18.955 donne arruolate, ciascuna delle quali è stata sottoposta a entrambi:



## Risultati dello studio

(n=15.841)

	FTS <sup>**</sup>	Harmony Prenatal Test	Valore p
<b>TASSO DI RILEVAZIONE</b> (gravidezze affette correttamente identificate come ad alto rischio)	79%	100%	0,008
<b>TASSO DI FALSI POSITIVI</b> (gravidezze non affette identificate erroneamente come ad alto rischio)	5,4%	0,06%	<0,001%
<b>VALORE PREDITTIVO POSITIVO</b> (gravidezze identificate ad alto rischio confermate veri positivi)	3,4%	81%	<0,001%



## Riduzione dei falsi positivi di oltre 90 volte

854 su 15.803

Falsi Positivi con FTS<sup>\*\*</sup>

9 su 15.803

Falsi Positivi con Harmony Prenatal Test

854 Falsi Positivi FTS<sup>\*\*</sup> verso 9 Harmony Prenatal Test



## Risultati eccezionalmente accurati

- Più di 1 gravidanza affetta su 5 può sfuggire alla diagnosi con FTS. Harmony Prenatal Test è risultato di gran lunga superiore ai test FTS.<sup>\*\*</sup>

30 su 38

Sensibilità dei test FTS<sup>\*\*</sup> nella rilevazione della sindrome di Down

38 su 38

Sensibilità di Harmony Prenatal Test nella rilevazione della sindrome di Down

8 casi non rilevati FTS<sup>\*\*</sup> verso 0 Harmony Prenatal Test

<sup>\*\*</sup> FTS = First Trimester Screening

PAPP- A e β-hCG nel siero e Translucenza Nucale

# Focus sui vantaggi del test



## Frazione fetale accurata? – Test del campione Sì, grazie.

DNA fetale libero circolante 10,5%
RACCOMANDAZIONE
Rivedere i risultati insieme alla paziente
Rivedere i risultati insieme alla paziente
Rivedere i risultati insieme alla paziente

Le società scientifiche come l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) e le linee guida ministeriali italiane riconoscono che per ottenere risultati NIPT accurati è essenziale disporre di un'adeguata frazione fetale.<sup>22,36</sup> Per questo motivo, **determiniamo, riportiamo e inseriamo sempre la frazione fetale nel referto di ogni test.**<sup>8, 36</sup>

Harmony Prenatal Test utilizza una tecnologia targeted esclusiva che differenzia e quantifica il DNA materno e fetale utilizzando polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP).<sup>8</sup> <sup>30</sup> Misurando e inserendo la frazione fetale nel referto di ogni Harmony Prenatal Test, **garantiamo risultati eccezionalmente accurati con un profilo di rischio personalizzato.**

Recentemente è emerso che tre dei cinque test NIPT commerciali sviluppati da altre aziende hanno riportato un risultato di feto femmina normale in donne che non erano nemmeno gravide.<sup>23</sup> Per questa stessa serie di campioni, Harmony Prenatal Test ha invece **riportato correttamente** una quantità di DNA fetale libero circolante insufficiente per un risultato di valutazione del rischio. Quando un test NIPT non determina la frazione fetale, il risultato può essere erroneamente basato sul DNA della madre. Il nostro Harmony Prenatal Test riporta sempre chiaramente su ogni referto la percentuale di frazione fetale contenuta nel campione esaminato.

1. As of September, 2015. Internal data on file.  
2. As of May, 2015. Internal data on file.  
3. Norton et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Aug;207(2):137.e1-8.  
4. Nicolaides et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Nov;207(5):374.e1-6.  
5. Ashoor et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jan;41(1):21-5.  
6. Verweij et al. Prenat Diagn. 2013 Oct;33(10):996-1001.  
7. Ashoor et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):322.e1-5.  
8. Sparks et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):319.e1-9.  
9. Gil et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35:204-11.  
10. Nicolaides et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35(1):1-6.  
11. Hooks et al. Prenat Diagn. 2014 May;34(5):496-9.  
12. Norton et al. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.  
13. Nicolaides et al. Prenat Diagn. 2013 Jun;33(6):575-9.  
14. Pergament et al. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 1):210-8.

15. Sehnert et al. Clin Chem. 2011 Jul;57(7):1042-9.  
16. Bianchi et al. Obstet Gynecol. 2012 May;119(5):890-901.  
17. Bianchi et al. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):799-808.  
18. Illumina website - Sept 14, 2015: <http://bit.ly/1iDhS0d>  
19. Ehrlich et al. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar;204(3):205.e1-11.  
20. Palomaki et al. Genet Med. 2011 Nov;13(11):913-20.  
21. Palomaki et al. Genet Med. 2012 Mar;14(3):296-305.  
22. Cell-free DNA Screening for fetal aneuploidy. Committee opinion No. 640. American College of Obstetricians & Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 126:e31-7.  
23. Takoudes and Hamar. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):112.  
24. Illumina website - Sept 14, 2015: <http://bit.ly/1Kp06rz>  
25. Sequenom website - Sept 14, 2015: <http://bit.ly/10i6VPI>  
26. Panorama website - Sept 14, 2015: <http://bit.ly/1P53j0t>

27. Wax et al. J Clin Ultrasound. 2015 Jan;43(1):1-6.  
28. Stokowski, et al. Prenat Diagn. 2015 Sep 1. doi: 10.1002/pd.4686.  
29. ACOG Committee of Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol 2007; 109:217-27  
30. Juneau et al. Fetal Diagn Ther. 2014;36(4):282-6.  
31. Dondorp et al. Eur J Hum Genet. 2015 Apr 1. doi: 10.1038/ejhg.2015.56. [Epub ahead of print]  
32. Mazloom et al. Prenat Diagn. 2013 Jun;33(6):591-7.  
33. Canick et al. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):667-74  
34. Porreco et al. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):365.e12.  
35. Samango-Sprouse et al. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):643-9  
36. Linee guida NIPT - Ministero della Salute - Maggio 2015



# NIPT Leadership

Fin dalla sua creazione, Harmony Prenatal Test è stato ottimizzato per garantire un'accuratezza eccezionale nello screening prenatale delle donne in gravidanza. Harmony Prenatal Test è la soluzione ottimale nel settore dei test prenatali non invasivi (NIPT) per la valutazione del rischio di trisomia 21, 18 e 13 nelle donne gravide di ogni età o con qualsiasi fattore di rischio.\* Nel più vasto studio prospettico in cieco mai condotto fino ad ora ai fini di una comparazione diretta e pubblicato sul New England Journal of Medicine, il test Harmony ha dimostrato prestazioni significativamente superiori a quelle dello screening del primo trimestre (FTS) che ricerca la presenza di marcatori biochimici per la trisomia 21 nel siero materno di donne gravide all'interno della popolazione generale.<sup>12</sup> Nello studio di riferimento NEXT (Non-Invasive Examination of Trisomy) per la valutazione non invasiva della trisomia, il tasso di rilevazione della sindrome di Down con il test Harmony è risultato pari al 100%, rispetto al 79% dell'FTS tradizionale. Il tasso di falsi positivi del test Harmony è risultato pari allo 0,06% rispetto al 5,4% dell'FTS tradizionale.<sup>12</sup> Gli studi dimostrano che il tasso di falsi positivi del test Harmony è inferiore anche a quello della maggior parte dei test NIPT sviluppati da altre aziende.<sup>Tabella 1</sup>

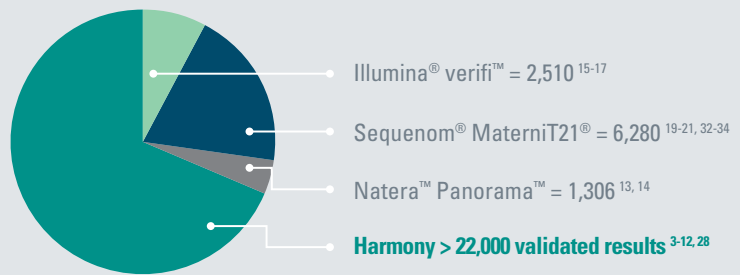
## Ampiamente validato

Harmony Prenatal Test è stato validato in studi clinici in cieco pubblicati in letteratura e condotti su oltre 22.000 donne gravide.<sup>3-12, 28</sup>

Nel 2015, la quantità di dati a nostra disposizione era tre volte superiore a quella in possesso di tutte le principali aziende del segmento NIPT messe insieme.

Poiché gli studi clinici in cieco rappresentano lo standard di validazione per eccellenza, l'evidenza scientifica a supporto del Harmony Prenatal Test non ha eguali.

### Numero totale di pazienti testate negli studi di validazione in cieco



\* Fasce d'età sia al di sotto che al di sopra dei 35 anni; negli studi sono state incluse donne di età compresa tra 18 e 48 anni.

## Riduzione di 90 volte nei falsi positivi rispetto allo screening del primo trimestre (FTS)<sup>12</sup>



Falsi positivi dell'FTS = **854**

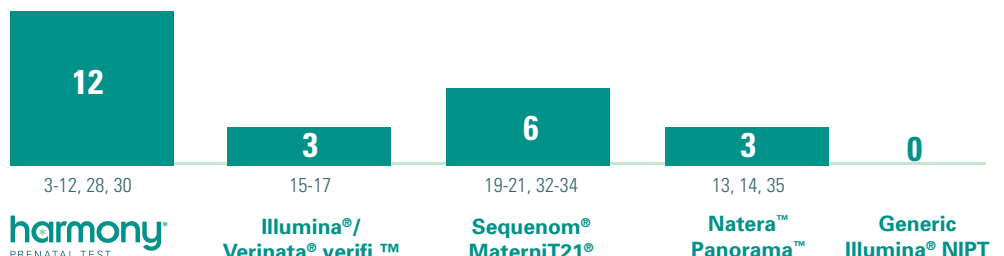
Falsi positivi del Harmony Prenatal Test = **9**

Tabella 1	harmony® PRENATAL TEST	illumina®/ Verinata® verifi™	Sequenom® MaterniT21®	Natera™ Panorama™	Generic illumina® NIPT
Tasso cumulativo di falsi positivi dichiarati (T21, T18, T13)	Inferiore a <b>0.1%</b> <sup>28</sup>	<b>0.21%</b> <sup>24</sup>	<b>0.8%</b> <sup>25</sup>	Inferiore a <b>0.1%</b> <sup>26</sup>	<b>0.21%</b> <sup>18</sup>
Tasso di falsi positivi dichiarati (per T21, T18, T13) sulla base di:	Studi di validazione clinica pubblicati	Studi di validazione clinica parzialmente pubblicati, dati non pubblicati	Studi di validazione clinica parzialmente pubblicati	Studi di validazione clinica parzialmente pubblicati	Dati non pubblicati

Figura 1



STUDI DI VALIDAZIONE CLINICA PUBBLICATI\*



# Harmony Prenatal Test Vantaggi

**RAPIDO:** risultati pronti in meno di 5 giorni dal ricevimento del campione.

**PRECOCE:** può essere eseguito già alla 10<sup>a</sup> settimana di gestazione.

**ACCURATO:** accuratezza eccezionale nelle donne gravide di qualsiasi età o con qualsiasi fattore di rischio. I risultati comprovati in studi in cieco pubblicati in letteratura e condotti su oltre 22.000 donne hanno evidenziato un tasso di falsi positivi per la trisomia 21 inferiore allo 0,1%.<sup>28</sup>

**SICURO:** un semplice prelievo di sangue può ridurre al minimo le procedure invasive dettate dal riscontro di falsi positivi.<sup>27</sup>

**AFFIDABILE:** clinici di oltre 100 paesi si sono affidati al test Harmony per poter disporre di dati chiari in oltre 600.000 gravidanze.<sup>2</sup>

## Opzioni Harmony Prenatal Test

Harmony Prenatal Test è validato per l'utilizzo in gravidanze singole, gemellari e medicalmente assistite (IVF), incluse quelle da ovodonazione eterologa<sup>9</sup>

		SINGOLE	OVODONAZIONE/ IVF	GEMELLARI	
<b>Harmony Prenatal Test</b>	Valuta il rischio di trisomia fetale 21, 18 e 13.	✓	✓	✓	
Con lo stesso prelievo di sangue è possibile testare tutte le opzioni seguenti:					
<input type="checkbox"/>	<b>Sesso del feto</b>	Fornisce informazioni relative al sesso del feto. La valutazione del sesso del feto non include la valutazione del rischio di aneuploidia dei cromosomi sessuali. Nelle gravidanze gemellari, se il risultato è "femmina", si riferisce a entrambi i feti; se il risultato è "maschio" può riferirsi a uno o entrambi i feti.	✓	✓	✓
<input type="checkbox"/>	<b>Monosomia X</b>	Fornisce una valutazione del rischio di monosomia X, ma non fornisce informazioni relative alle altre aneuploidie dei cromosomi sessuali.	✓	✓	
<input type="checkbox"/>	<b>Pannello di aneuploidie dei cromosomi sessuali</b>	Fornisce una valutazione del rischio di aneuploidie dei cromosomi sessuali X e Y, inclusa la monosomia X e le aneuploidie XXX, XXY, XYY e XYY.	✓	✓	

Sia per la monosomia X che per il pannello delle aneuploidie dei cromosomi sessuali, il sesso del feto viene riportato solo se viene selezionata separatamente la casella relativa a questa voce. Tuttavia, se il risultato indica un rischio elevato di aneuploidia dei cromosomi sessuali, in tal caso la valutazione del rischio fornirà indirettamente le informazioni relative al sesso del feto. Harmony Prenatal Test è disponibile per lo screening di al massimo due feti.

### Tre semplici procedure per una risposta chiara



**1.** Prelievo di un campione di sangue materno a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana di gravidanza



**2.** Invio del campione direttamente al laboratorio Harmony Prenatal Test



**3.** Risultati al massimo in 5 giorni dalla ricezione del campione

Per assistenza, invii una e-mail all'indirizzo [sjc.clientservices@roche.com](mailto:sjc.clientservices@roche.com) o chiami al numero **+1 925-854-6246**

I test prenatali non invasivi (NIPT) basati sull'analisi del DNA libero circolante non hanno valore diagnostico; i risultati devono essere confermati da test diagnostici.

Harmony Prenatal Test non è in vendita come test diagnostico in vitro (IVD) negli USA o nell'UE.

\* Di età sia maggiore che minore di 35 anni, gli studi hanno incluso donne dai 18 ai 48 anni.



© 2015 Ariosa Diagnostics, Inc. Tutti i diritti riservati.

HARMONY PRENATAL TEST e HARMONY sono marchi o marchi registrati di Ariosa Diagnostics, Inc. negli Stati Uniti e in altri Paesi. Assicurati di rivolgerti al Laboratorio che esegue il vero HARMONY PRENATAL TEST.

