

X JORNADAS DE SAÚDE PERINATAL E REPRODUTIVA JORNADAS DE SALUD PERINATAL Y REPRODUCTIVA

28 Novembro 2016
29 Noviembre 2016

Exactitud diagnóstica de los test de cribado prenatal no invasivo en la detección de aneuploidías fetales

Janet Puñal Riobóo
Leonor Varela Lema

Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t
Axencia de Coñecemento en Saúde, ACIS



Axencia do Coñecemento en Saúde, ACIS



Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t



Introducción de nuevas tecnologías en Galicia

Orden de 28 de noviembre de 2007 por la que se regula el procedimiento para la incorporación de técnicas, tecnologías o procedimientos a la cartera de servicios del sistema sanitario público de Galicia.

Los continuos avances científicos que se producen en el campo de la sanidad implican la aparición constante de nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos. El Real decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, establece la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud y el procedimiento para su actualización, y determina que las comunidades autónomas podrán incorporar en sus carteras de servicios, una técnica, tecnología o procedimiento no contemplado en la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud.

Al margen de esta cartera de servicios complementaria, que no estaría incluida en el financiamiento general de las prestaciones del sistema nacional de salud, nos encontramos que la cartera de servicios básica y común recogida en el citado real decreto, en unos apartados está muy desarrollada, como ocurre en la prestación ortoprotésica, pero en otros no especifica las técnicas, tecnologías y procedimientos mediante los que se hacen efectivas las prestaciones sanitarias. Además, existen técnicas, tecnologías y procedimientos que, aun

Aseguramiento y Planificación Sanitaria tiene asumidas las funciones de evaluación de tecnologías sanitarias y la autorización de la incorporación de nuevos procedimientos, técnicas y otros medios sanitarios.

En consecuencia, con el objeto de alcanzar estos fines, y al amparo de las facultades que me confiere la Ley 1/1983, de 22 de febrero, reguladora de la Xunta y de su Presidencia, modificada por la Ley 11/1988, de 20 de octubre,

DISPONGO:

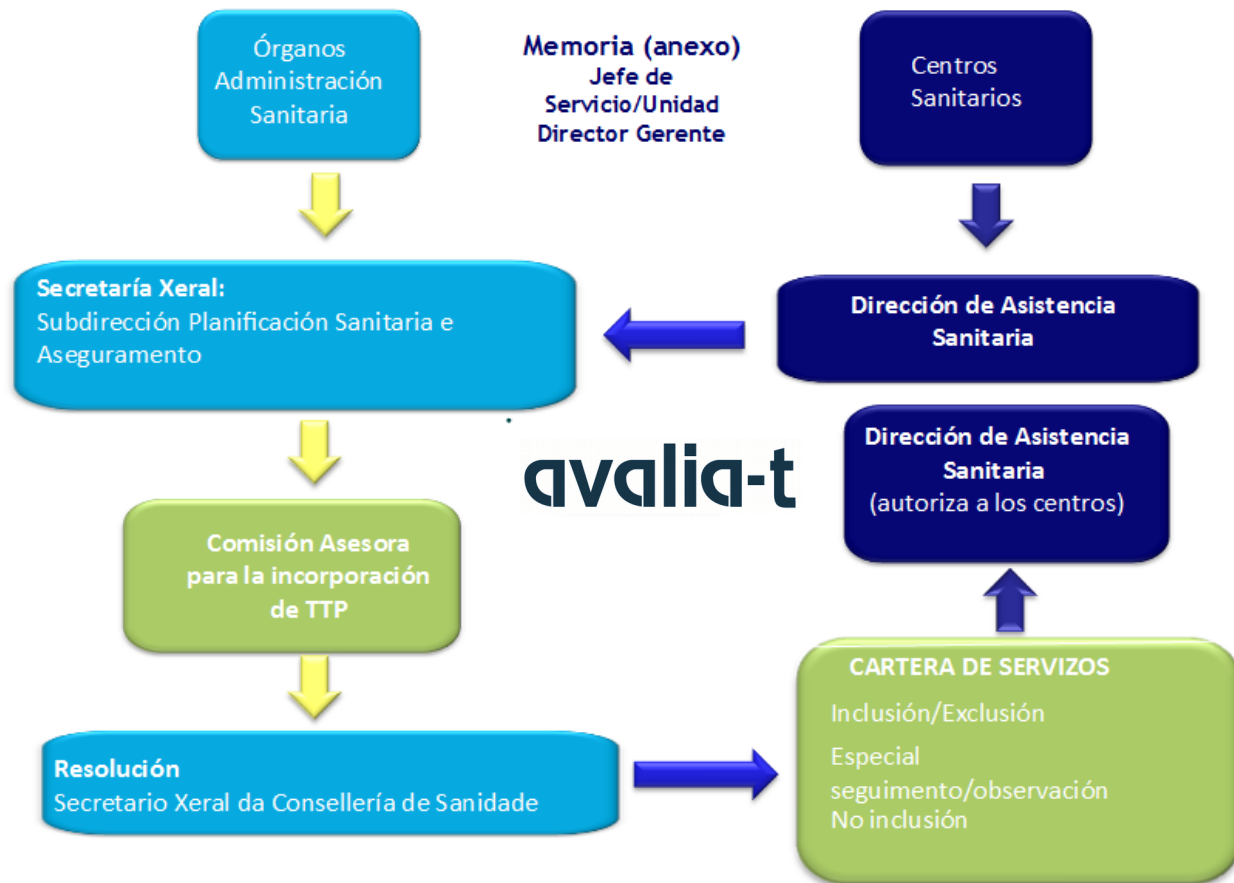
Artículo 1º.-Objeto.

1. Se regula el procedimiento de incorporación de técnicas, tecnologías o procedimientos que, formando parte de la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud, regulada por el Real decreto 1036/2006, de 15 de septiembre, no se están realizando en el sistema sanitario público de Galicia.
2. Se crea la Comisión Asesora para la Incorporación, de Técnicas, Tecnologías o Procedimientos.
3. Queda excluido del ámbito de aplicación de la presente orden el procedimiento de inclusión de técnicas, tecnologías o procedimientos a la cartera de servicios complementaria.

Desde el año 2000 Galicia cuenta con una normativa propia que regula la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias a la cartera 'básica de servicios del Servicio Gallego de Salud (SERGAS). La norma vigente es la Orden de 28 de Noviembre de 2007, que además de regular el procedimiento de actualización de la cartera, crea la Comisión Asesora para la Incorporación de nuevas técnicas, tecnologías y procedimientos.



Procedimiento de incorporación de TTP



JUSTIFICACIÓN

Informe de evaluación solicitado por la Comisión Asesora para la Incorporación de Técnicas, Tecnologías y Procedimientos de Galicia

OBJETIVOS

Analizar la exactitud diagnóstica del test de DNA fetal extracelular en la detección de aneuploidías fetales

Evaluar la seguridad y eficacia del cribado prenatal no invasivo mediante el test de DNA fetal extracelular en la detección de aneuploidias fetales

Determinar el impacto económico y organizativo que podría suponer la implementación del test de DNA fetal extracelular en el cribado prenatal de aneuploidías



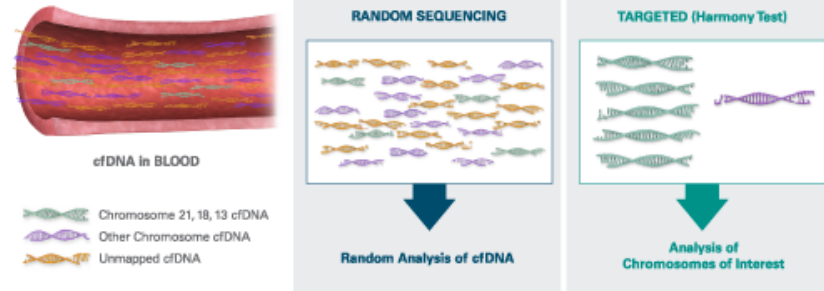
Test de DNA fetal (DNAfe) extracelular

Determinación del número de copias de cromosomas concretos (21, 18, 13, X e Y) en fragmentos de DNAfe circulantes en sangre materna

Métodos de análisis:

- ◆ Shotgun Massive Parallel Sequencing (MSP), secuenciación de fragmentos de todos los cromosomas
- ◆ Targeted Massive Parallel Sequencing (MPS), secuenciación de cromosomas de interés
- ◆ Single nucleotide polymorphism (SNP), análisis de las distribuciones de polimorfismos en los cromosomas estudiados de la madre y el feto

Establecer riesgo de presencia de trisomía 21 (Síndrome Down, 18 (Síndrome Edwards), 13 (Síndrome Patau) realizados a partir de la 9ª semana de gestación



<http://www.ariosadx.es/healthcare-professionals/technology/>



Cribado prenatal de aneuploidías mediante test DNAfe

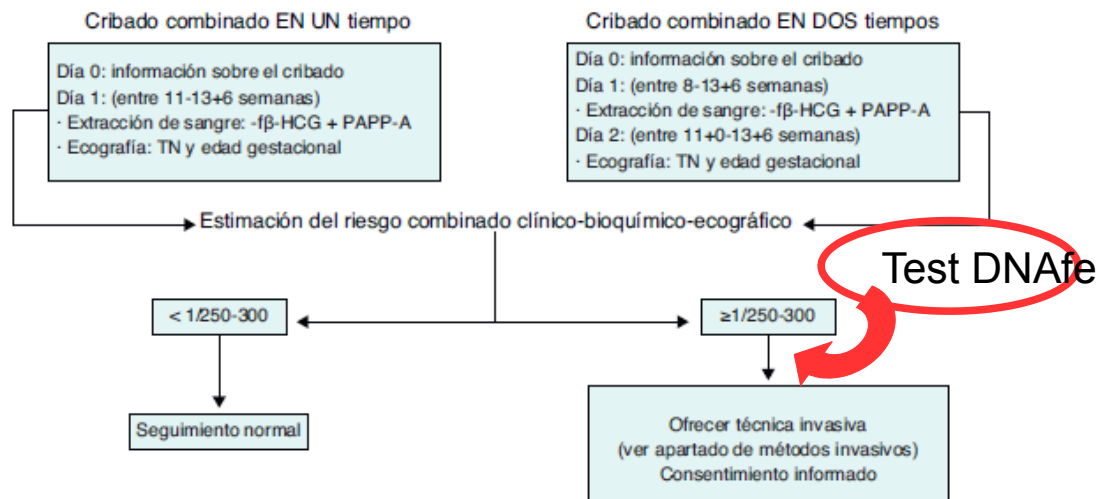


Figura 1 – Cribado entre las semanas 8 y 13.

Estrategias propuestas

- ◆ Cribado contingente, test DNAfe a población de riesgo
- ◆ Parte del cribado combinado, reemplaza alguna prueba
- ◆ Test primario, sustituye el cribado combinado

Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnostico Prenatal. 2014; 25 (2): 57-72.

Estado comercialización de los test no invasivos

Test name	Manufacturer	Tipology
PrenaTest®	LifeCodexx, Germany	MPs
MaterniT21Plus™ MaterniT™ Genome VisibiliT™ SensiGene® RDH	Sequenom Laboratories (San Diego, CA, USA)	MPS
Verify™ Prenatal Test	Verinata Health (Redwood City, CA, USA). This company was acquired by Illumina	MPS
The Harmony™ Prenatal Test	Ariosa Diagnostics (San Jose, CA, USA)	CSS
Panorama® Prenatal Screening Test Constellations™ platform	Natera (San Carlos, CA, USA)	SNPs
informaSeq SM test	LabCorp, Inc. USA	MPS
IONA® CE-IVD diagnostic	Premaitha Health, UK	MPS
NIFTY™ Test	BGI Diagnostics, China	MPS
Illumina HiSeq 2000, 2500, 3000 and 4000	Illumina Inc (San Diego, CA)	MPS

No dispone:

➡ Mercado CE

➡ Aprobación FDA



Estado comercialización de los test no invasivos

Test name	Manufacturer	Tipology
Genatal 1 Genatal + Genatal 2 (Genatal Twin)	Imegen, Spain	SNPs
Vanadis SMART™ NIPT	Vanadis Diagnostic, Sweden	Targeted sequencing
Prendia START™ Prendia EXTEND™	Genesupport, Switzerland	MPS
VERACITY™	NIPD Genetics, Cyprus	Targeted enrichment technology
BambiniTest	Berry Genomics, China	MPS
NACE	Igenomix, Spain	Not reported
PrenatalSafe®	Genoma, Italy	MPS
Prenataltest®	Careggi University Hospital, Italy	MPS
Aurora	Sorgente Genetica+, Italy	MPS
Clarigo	Multiplicon, Belgium	MPS

No dispone:

◆ Mercado CE

◆ Aprobación FDA

CE-IVD diagnostic



Revisión
sistemática
de la literatura
(septiembre 2016)

1504 referencias

Pregunta PICO
-Exactitud diagnóstica test ADNfe
-Efectividad y seguridad del CPNI

73 referencias para lectura a
texto completo

39 referencias excluidas:
-Estudios casos-contróles y retrospectivos
(muestras almacenadas)
-Sin prueba de referencia (amniocentesis o CVS)

34 estudios primarios

Alto riesgo (e. transversales)
24 estudios embarazos únicos
4 estudios embarazos gemelares

Riesgo mixto (práctica clínica)
3 estudios comparativos
3 estudios transversales



Población alto riesgo: indicación de prueba invasiva

- Edad avanzada (≥ 35 años)
- Cribado estándar de primer o segundo trimestre de alto riesgo
- Historia familiar o personal de aneuploidía
- Presencia de anomalías en prueba de imagen

N.º estudios/ n	Características población a estudio	Sensibilidad (% Rango)	Especificidad (% Rango)	Falsos positivos (% Rango)	Falsos negativos (% Rango)
24 estudios n: 87-146.958	Tipo de embarazo: feto único Edad materna media (Rango): 18-56 años Edad gestacional media (Rango): 9-39 semanas Tipo de test DNAfe: Illumina HiSeq2000, Harmony, Ion Proton, MaterniT Plus y NATUS/Panorama	Trisomía 21: 94-100 Trisomía 18: 92-100 Trisomía 13: 87-100	Trisomía 21: 99-100 Trisomía 18: 99-100 Trisomía 13: 100	Trisomía 21: 0-0,3 Trisomía 18: 0-0,07 Trisomía 13: 0	Trisomía 21: 0-5,6 Trisomía 18: 0-7,7 Trisomía 13: 0-12,5
4 estudios n: 189-30.795	Tipo de embarazo: gemelar Edad materna media (Rango): 20-44 años Edad gestacional media (Rango): 9-40 semanas Tipo de test DNAfe: Verifi Prenatal test, NATUS/Panorama	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 50	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 100	Trisomía 21: 0 Trisomía 18: 0	Trisomía 21: 0 Trisomía 18: 50



Población gestante general o riesgo mixto

- Embarazo de feto único
- A partir de la 7ª semana de gestación

N.º estudios/ n	Características población a estudio	Sensibilidad (%, Rango)	Especificidad (%, Rango)	Falsos positivos (%, Rango)	Falsos negativos (%, Rango)
2 estudios N: 333-579 Riesgo bajo	Tipo de embarazo: feto único Edad materna media (Rango): 21-47 años Edad gestacional media (Rango): 9-23 semanas Tipo de test DNAfe: Harmony y Panorama	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 100	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 100	-----	-----
1 estudio n: 1.064 Riesgo mixto (49,3% riesgo bajo)	Tipo de embarazo: feto único Edad materna media (Rango): 18-47 años Edad gestacional media (Rango): 7-40 semanas Tipo de test DNAfe: Panorama	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 99 Trisomía 13: 100	Trisomía 21: 100 Trisomía 18: 99 Trisomía 13: 100	-----	-----

No encontraron diferencias estadísticamente significativas alto riesgo vs. bajo riesgo



Norton et al/2015: NEXT study (cribado estándar: marcadores séricos+ TN vs. test ADNfe Harmony™)

Población gestante general:
 -Embarazo de feto único
 -A partir semana 10ª gestación
 -94,4% riesgo < 1/270

Table 2. Test Performance for Trisomy 21 in the Primary Analysis Cohort, According to Maternal Age and Risk.*

Variable	Standard Screening	Cell-free DNA Testing		
	All Patients (N=15,841)	All Patients (N=15,841)	Maternal Age <35 Yr (N=11,994)	Low Risk (N=14,957)†
True positive — no.	30	38	19	8
True negative — no.	14,949	15,794	11,969	14,941
False positive — no.	854	9	6	8
False negative — no.	8	0	0	0
Sensitivity (95% CI) — %	78.9 (62.7–90.4)	100 (90.7–100)‡	100 (82.4–100)	100 (63.1–100)
Specificity (95% CI) — %	94.6 (94.2–94.9)	99.9 (99.9–100)§	99.9 (99.9–100)	99.9 (99.9–100)
Positive predictive value (95% CI) — %	3.4 (2.3–4.8)	80.9 (66.7–90.9)§	76.0 (54.9–90.6)	50.0 (24.7–75.3)
Negative predictive value (95% CI) — %	99.9 (99.9–100)	100 (99.9–100)¶	100 (99.9–100)	100 (99.9–100)
Positive likelihood ratio	14.6	1755.9	1995.8	1868.6
Negative likelihood ratio	0.22	0	0	0

* P values are for the comparison between standard screening and cell-free DNA screening in the primary analysis cohort.

† Low risk was defined as a mid-trimester risk of trisomy 21 of less than 1 in 270 on standard screening.

‡ P=0.008

§ P<0.001

¶ P=0.005.



Norton et al/2015: NEXT study

Table 3. Test Performance for Trisomy 18 and Trisomy 13.*

Metric	Trisomy 18		Trisomy 13	
	Standard Screening (N=15,841)	Cell-free DNA Testing (N=15,841)	Standard Screening (N=11,185)	Cell-free DNA Testing (N=11,185)
True positive — no.	8	9	1	2
True negative — no.	15,782	15,830	11,155	11,181
False positive — no.	49	1	28	2
False negative — no.	2	1	1	0
Sensitivity (95% CI) — %	80.0 (44.4–97.5)	90.0 (55.5–99.7)	50.0 (1.2–98.7)	100 (15.8–100)
Specificity (95% CI) — %	99.7 (99.6–99.8)	100 (99.9–100)†	99.7 (99.6–99.8)	100 (99.9–100)†
Positive predictive value (95% CI) — %	14.0 (6.2–25.8)	90.0 (55.5–99.7)†	3.4 (0.1–17.8)	50.0 (6.8–93.2)
Negative predictive value (95% CI) — %	100 (99.9–100)	100 (99.9–100)	100 (99.9–100)	100 (99.9–100)

* Included in the trisomy 13 analysis are patients who were enrolled after September 2012.

† P<0.001 for the comparison with standard screening.



Quezada et al/2015 (cribado combinado: edad materna combinada con longitud céfalo-caudal+TN+marcadores séricos vs. Test ADNfe Harmony™)

Población gestante general:

- Embarazo de feto único
- A partir semana 10ª gestación
- Riesgo elevado $\geq 1/100$

Table 1 Results of cell-free DNA analysis of maternal blood and combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13 in 2905 singleton pregnancies according to risk

<i>Trisomic status</i>	<i>n</i>	<i>Cell-free DNA result</i>			<i>Combined test</i>		
		<i>High-risk</i>	<i>Low-risk</i>	<i>No result</i>	<i>High-risk</i>	<i>Low-risk</i>	<i>No result</i>
Non-trisomic	2787	8	2730	49	124	2663	—
Trisomy 21	34	32	—	2	34	—	—
Trisomy 18	10	9	1	—	10	—	—
Trisomy 13	5	2	3	—	5	—	—
Not known	69	1	65	3	5	52	12

Data are presented as *n*.



**Bianchi et al/2014 (cribado combinado:
marcadores séricos y/o TN vs. Test ADNfe
Illumina HiSeq 2000)**

Población gestante general:
-Embarazo de feto único
-A partir semana 8ª gestación

Table 3. Test Performance.*

Trisomy	No. of Cases	cfDNA Testing		Standard Screening	
		% (95% CI)			
Trisomy 21	5				
Sensitivity		100 (47.8–100)		100 (29.2–100)	
Specificity		99.7 (99.3–99.9)		96.4 (95.4–97.2)	
Positive predictive value		45.5 (16.7–76.6)		4.2 (0.9–11.7)	
Negative predictive value		100 (99.8–100)		100 (99.8–100)	
Trisomy 18	2				
Sensitivity		100 (15.8–100)		100 (2.5–100)	
Specificity		99.8 (99.6–100)		99.4 (99.0–99.7)	
Positive predictive value		40.0 (5.3–85.3)		8.3 (0.2–38.5)	
Negative predictive value		100 (99.8–100)		100 (99.8–100)	



Bianchi et al/2014 (cribado combinado:
marcadores séricos y/o TN vs. Test ADNfe
HiSeq 2000)

Población gestante general:
-Embarazo de feto único
-A partir semana 8ª gestación

Table 2. Rates of False Positive Results for Trisomy 21, 18, or 13, According to Screening Method.*

Screening Method	Primary Analysis for All Trimesters		Analysis for First and Second Trimesters Only		Secondary Analysis for All Trimesters
	Trisomy 21 (N= 1909)	Trisomy 18 (N= 1905)	Trisomy 21 (N= 1365)	Trisomy 18 (N= 1361)	Trisomy 13 (N= 899)
cfDNA testing — no. (%)	6 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)
Standard screening — no. (%)	69 (3.6)	11 (0.6)	51 (3.7)	11 (0.8)	6 (0.7)
P value	<0.001	0.03	<0.001	0.01	0.06



Limitaciones de los test DNAfe

Fracción DNA fetal (TFN)

- Peso de la madre
- Edad madre
- Tipo de test
- Embarazo gemelar
- Reproducción asistida

Presencia de alteraciones cromosómicas en la madre (TFP)

Tratamiento médico con heparina de bajo peso molecular (TFP)



MUCHAS GRACIAS

