

I. PREVIOUS INFORMATION FOR PATIENTS

Our personal or family history indicates that there is a risk of transmitting a hereditary condition or severe chromosomal alteration to our offspring.

Therefore, the medical team attending to us has advised us that, in our specific case, one of the medical alternatives to significantly reduce these risks is to include our pre-embryos/embryos¹ in the preimplantation genetic diagnosis program.

We have been informed that the risk of such a genetic condition/chromosomal alteration can be reduced by performing genetic analysis on our pre-embryos generated through in vitro fertilization. Additionally, we have been informed about the diagnostic procedures and methods that can be used to analyse the pre-embryos, the chances of success, and the limitations and risks associated with this type of testing.

II. WHAT DOES PREIMPLANTATION GENETIC TESTING (PGT) INVOLVE?

Preimplantation Genetic Testing (PGT) is a type of genetic analysis conducted on the pre-embryo before its implantation in the uterus. PGT is performed on patients at risk of transmitting chromosomal or genetic abnormalities to their offspring, aiming to improve the selection of only unaffected pre-embryos for transfer to the uterus.

The PGT technique involves the combination of:

- A. Pre-PGT studies, where applicable.
- B. In vitro fertilization.
- C. Biopsy of pre-embryonic cells through micromanipulation.
- D. Genetic diagnostic techniques using molecular genetics methods.
- E. Pre-embryo transfer.

III. WHEN IS PGT INDICATED?

This technique is indicated for the detection of pre-embryos carrying serious hereditary diseases, structural or numerical chromosomal abnormalities that could have a significant impact on the quality of life and/or life expectancy of the future newborn, as well as the successful implantation of such pre-embryo.

IV. PROCEDURE

- A. Pre-PGT Phase (Pre-PGT).** In this phase, genetic characterization tests for the specific genetic alterations to be diagnosed are performed in patients carrying the genetic condition. The aim is to gather maximum information before applying PGT in relevant cases.
- B. Obtaining Pre-Embryos.** The objective of this step is to obtain the pre-embryos for analysis. Assisted reproductive techniques, such as in vitro fertilization (IVF), are employed for this purpose. This is necessary even if patients do not have any reproductive abnormalities, as no other method of obtaining pre-embryos is allowed at this early stage of development. In some cases, if there are cryopreserved (vitrified) untested pre-embryos from previous cycles, they may need to be used for analysis. In such cases, the pre-embryos must be thawed (de-vitrified) and their viability confirmed before biopsy.
- C. Pre-Embryo Biopsy.** The biopsy is usually performed on the fifth, sixth, or seventh day after fertilization when the pre-embryo is in the blastocyst stage. The embryonic biopsy involves extracting approximately five cells from the trophoctoderm of the pre-embryo. As mentioned earlier, the biopsy can be performed on pre-embryos generated in the current IVF cycle or on cryopreserved pre-embryos from previous cycles. Regardless, once the biopsy is done, the pre-embryos will be vitrified until the analysis results are obtained.
- D. Genetic Diagnosis.** The cells obtained from the biopsy will undergo genetic analysis. Depending on the clinical indication, different analysis strategies in PGT may be followed, or even a combination of them. These strategies are briefly explained below:

Preimplantation Genetic Diagnosis for Aneuploidies (PGT-A)

In patients with an indication to analyse numerical chromosomal abnormalities, the test used will be Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies (PGT-A). This technique allows determining the number of copies of each of the 23 pairs of chromosomes in the pre-embryo samples and identifying both the pre-embryos negative for chromosomal aneuploidy (no alteration in the number of chromosomes) and those positive for aneuploidy (with an alteration in the number of chromosomes) (aneuploids). PGT-A has been shown to detect all whole-chromosome aneuploidies and certain segmental aneuploidies. Additionally, some abnormalities involving a complete set of 23 extra or missing chromosomes (triploidy or haploidy) can be detected. PGT-A will be performed using a method called Next Generation Sequencing (NGS) through the PGTseq platform. The embryonic biopsy will be performed at the blastocyst stage.

In some cases, there may be a need for the combined analysis of a monogenic disease and aneuploidies. In such cases, the blastocyst biopsy

¹ In countries such as Spain, the legislation refers to in vitro embryos with less than 14 days of development as "pre-embryos", while in other countries the legislation defines them as "embryos" from the moment of fertilization, without making this distinction. For the purposes of preimplantation genetic diagnosis tests, there is no difference, since the biopsy to obtain the sample takes place between days 5 and 7 after fertilization.

will be conducted, and both types of analysis can be performed on the same biopsy sample.

Preimplantation Genetic Diagnosis for Structural Chromosomal Abnormalities (PGT-SR)

In patients where the indication is a structural chromosomal abnormality, such as chromosomal translocations or inversions, Preimplantation Genetic Testing for Structural Rearrangements (PGT-SR) is used to identify pre-embryos that are negative/balanced for the chromosomal segments involved in the rearrangement. The embryonic biopsy will be performed at the blastocyst stage. Similar to PGT-A, PGT-SR will be performed using Next Generation Sequencing (NGS) with the PGTseq platform.

The number of copies of the remaining chromosomes not affected by the structural rearrangement will also be analysed. In other words, in addition to the chromosomes affected by the structural alteration, the rest of the chromosomal set will be examined for the detection of aneuploidies.

Preimplantation Genetic Diagnosis for Monogenic Disorders (PGT-M)

In patients where the indication is a monogenic disease, Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders (PGT-M) is a molecular diagnostic technique that allows the identification of pre-embryos that are genetically normal with respect to the specific variant and gene being analysed. This enables the distinction of pre-embryos that have inherited the genetic alteration associated with the monogenic disease. PGT-M can be performed using the PGTseq-M method or alternatively, Karyomapping along with the study of familial mutations when possible. The embryonic biopsy will be performed at the blastocyst stage. The chromosomal analysis PGT-A is conducted in addition to PGT-M and is intended to reveal embryos that have an incorrect number of chromosomes in their cells.

E. Pre-embryo Transfer. The medical team at the centre will decide which pre-embryos will be transferred to the patient after considering the chromosomal or genetic makeup and viability of the pre-embryos.

V. RESULTS

The results of genetic assays and tests should be interpreted in the context of additional laboratory test results, family history, and other clinical findings. Genetic counselling is recommended to analyse the implications of these test results.

Despite the high reliability of PGT, the technique has inherent limitations. Therefore, in any pregnancy obtained after PGT, there is an indication to offer a confirmatory prenatal study as PGT testing should not be considered a substitute for prenatal testing. It is recommended to discuss this point with your maternal-fetal medicine team in the case of an on-going pregnancy.

The overall efficiency of PGT depends on factors such as the number of available pre-embryos, their developmental stage, and the effectiveness of the cytogenetic or molecular diagnostic method used. Furthermore, when PGT is employed to detect a monogenic disease, the final outcome will be influenced by the inheritance pattern of the gene (recessive or dominant) and the number of healthy pre-embryos available at the end of the process.

In general, the average pregnancy rate per embryo transfer in PGT treatments ranges between 50% and 60%. These rates largely depend on the patient's age, embryo quality, and underlying causes that led to the treatment indication. Different PGT techniques have been used for over 25 years, and no abnormalities associated with their use have been reported in the literature, suggesting that the procedure is safe.

The possible results in PGT-A cases may include:

- **Negative:** indicates that no chromosomal aneuploidy involving complete losses or gains of whole chromosomes or fragments of chromosomes (segmental aneuploidy), were detected in the sample.
- **Positive for full whole chromosomal aneuploidy:** Indicates that at least one whole chromosomal aneuploidy (loss or gain of entire chromosomes) was detected in the sample. A positive result can also indicate that haploidy or triploidy was detected in the sample. Details regarding the specific abnormality/abnormalities identified are included in the results table. These embryos are considered to be at high-risk of implantation failure, miscarriage or birth of chromosomally abnormal child.
- **Positive for full segmental aneuploidy:** Indicates that loss or gain of one or more chromosomal fragments was detected in the sample. Details regarding the specific abnormality/abnormalities identified are included in the results table. The significance of a segmental aneuploidy is not completely understood. Studies indicate that when embryos with a segmental aneuploidy are transferred, there is a reduced chance of implantation and live birth. However, some studies have also shown that some embryos with segmental aneuploidies can result in a pregnancy and a chromosomally normal fetus. The probability that a segmental aneuploidy will be present in the fetus is currently unknown and cannot be predicted from a trophectoderm biopsy specimen (Girardi et al., 2020 PMID: 32220293). In an internal study where embryos had multiple biopsies performed, a segmental aneuploidy seen in an initial biopsy specimen could also be detected in 50% of re-biopsy samples (Kim et al., PMID: 34980428).
- **No Result:** Indicates that testing was unable to yield a result. There are several possible reasons why a sample may fail to produce a result, including the presence of contamination, amplification failure or suboptimal quality of DNA in the biopsied sample leading to poor quality PGT-A results that cannot be reliably interpreted. The chromosomal status of any embryos with no result is unknown. A re-biopsy is recommended, provided that embryo quality allows it, to obtain information on the chromosomal status of these embryos.

The possible results in PGT-SR cases may include:

- Negative/Balanced: Pre-embryos in which a normal number of chromosomes (46,XX or 46,XY) is predicted, or a balanced chromosomal rearrangement is detected in the biopsy sample (since the technology used does not differentiate between these two states).
- Positive: Pre-embryos in which an abnormal number of chromosomes is predicted in the biopsy sample. These are pre-embryos for which a high risk of chromosomal abnormality has been determined.
- Positive/Unbalanced: Pre-embryo that has inherited the structural chromosomal alteration in an unbalanced state. These pre-embryos show gains and/or losses of chromosomal fragments related to the structural alteration carried by the patient.
- No Result: Refers to a failure in DNA amplification or inconclusive results. In these cases, a new biopsy is recommended to obtain another sample for analysis, provided that the pre-embryo quality allows this.

The possible results in PGT-M cases may include

- Negative: Pre-embryos that are not expected to have inherited the genetic alteration associated with the monogenic condition. Additionally, no chromosomal abnormalities have been identified.
- Positive: Pre-embryos that are expected to have inherited the genetic alteration associated with the monogenic condition. This category also includes embryos with chromosomal abnormalities.
- Carrier: Pre-embryos that are expected to be healthy carriers of the monogenic disease under study. This applies to autosomal recessive and X-linked recessive diseases. Additionally, no chromosomal abnormalities have been identified.
- No Result: Refers to a failure in DNA amplification or inconclusive results. In these cases, a new biopsy is recommended to obtain another sample for analysis, provided that the pre-embryo quality allows it.
- Non informative: Indicates that the genotype of the tested embryo was inconclusive. Recombination event occurring between the mutant gene and linked polymorphisms can lead to an inconclusive PGT-M result, compromising the test accuracy. The genetic status of an embryo with a non-informative result remains unknown. A re-biopsy is not advised in such cases.

VI. LIMITATIONS OF PGT. SO-CALLED "NON-INFORMATIVE" PRE-EMBRYOS. INCIDENTAL FINDINGS.

Common Limitations of all PGT Tests (PGT-A, PGT-SR, PGT-M)

It is crucial to avoid unprotected sexual intercourse from 15 days prior to egg retrieval until after the pregnancy test, which is performed approximately two weeks after the embryo transfer to the uterus. Sexual intercourse during this time could lead to a natural pregnancy from an untested embryo, invalidating any PGT results.

PGT minimizes the possibility of transferring embryos carrying the chromosomal and/or genetic alteration under study. Like any diagnostic medical technique, there is a margin of error in the test, estimated to be between 1-2% theoretical possibility of diagnostic error in the genetic status of the embryo. Therefore, in any pregnancy obtained after PGT, there is an indication to offer a confirmatory prenatal study as PGT testing should not be considered a substitute for prenatal testing. It is recommended to discuss this point with your maternal-fetal medicine team in the case of an on-going pregnancy. While highly unlikely, there is a possibility that a biopsy sample may be lost or damaged at some point in the clinic, during transport, or in the laboratory. In such cases, a new embryo biopsy will be necessary, provided that the pre-embryo quality allows for this.

Like any other laboratory technique, PGT can be affected by errors that can compromise the obtained result. Common sources of these errors are associated with human errors during sample collection and processing, errors in laboratory equipment and materials, contamination of samples by other cells or external genetic material, or non-compliance with established pre-analytical conditions to ensure the validity of the results obtained.

PGT does not offer any guarantee of achieving a pregnancy or having a healthy child (free from all genetic or non-genetic defects).

Since PGT does not analyse all types of chromosomal or genetic abnormalities, it cannot exclude the possibility that an embryo may have other types of genetic abnormalities and/or birth defects. In the general population, there is a 3-5% risk of a child being born with a birth defect or intellectual disability due to genetic and/or non-genetic causes. The use of PGT does not reduce that risk.

There is a possibility of not obtaining a result from a biopsy sample, which will be classified as "no result." This can happen if the cells extracted from the embryo contain degraded DNA, as well as due to other technical limitations. This typically affects less than 5% of the samples. If the final result is "no result," the medical team will advise against transferring the embryos to the uterus. In such cases, a rebiopsy of the embryo may be recommended if its quality allows for it.

PGT results may indicate an intermediate number of chromosomes, also known as "mosaic embryos." Mosaicism refers to a combination of chromosomally normal and abnormal cells in a single pre-embryo biopsy sample. Embryo biopsies in this category have at least one complete chromosome or a segment of a chromosome falling within the mosaic range. Juno Genetics does not routinely report the presence of

mosaicism in a biopsy. According to current scientific evidence, these embryos have the same implantation potential and ability to generate a live newborn as embryos without mosaicism. Therefore, mosaic findings are considered secondary and of uncertain significance. Ultimately, the decision to report mosaic findings will be made by the medical team, who may request Juno Genetics to report mosaic pre-embryos. In any case, the final clinical recommendation regarding the selection of embryos for transfer to the uterus will be the responsibility of the medical team.

Common Limitations of PGT-A and PGT-SR Tests

This test does not search for any hereditary/genetic or non-genetic conditions within a person's family history.

In PGTseq-A and PGTseq-SR, all 23 pairs of chromosomes are analysed, and most abnormalities in the number of copies or complete loss of a set of chromosomes (complete haploidy) can be detected. However, certain types of abnormalities cannot be detected, such as some forms of polyploidies (e.g., tetraploidies like 92,XXXX).

Another class of abnormalities that may not be detected are related to losses or duplications of small fragments of chromosomes, known as segmental abnormalities. In general, segmental aneuploidies below 3Mb are not detected. However, the detection limits for segmental aneuploidies vary depending on the chromosome and the quality of the embryonic sample. The probability of a segmental aneuploidy being present in the fetus cannot be predicted.

The detection of uniparental disomies, where both sets of chromosomes come from the same parent instead of one from the father and one from the mother, cannot be guaranteed.

The PGT platform (PGTseq) was validated using embryos generated through Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). The use of conventional insemination may increase the risk of contamination from maternal or paternal sources. If undetected contamination occurs, it can result in a false negative or false positive.

The PGTseq platform cannot detect all segmental aneuploidies or copy number variants (CNVs). A "Negative" result does not eliminate the risk of a segmental aneuploidy. It is recommended that patients meet with a genetic counsellor and consider the possibility of confirmatory prenatal diagnosis. Most copy number variants (CNVs) identified prenatally and postnatally will not be detected by PGT-A as they are below the detection limit.

Breakpoints of segmental aneuploidies are not precisely determined using PGTseq. The deleted/duplicated chromosome segment may be smaller or larger than indicated in the PGT-A and PGT-SR report. Given this limitation, Juno Genetics does not provide a classification of the clinical significance of segmental aneuploidies.

Occasionally, the results of PGT-A and SR may indicate a chromosomal abnormality of parental origin in one of the couple members, such as a parental chromosomal rearrangement or extra/missing chromosomal material. This type of result is considered an incidental finding. If the results suggest a chromosomal abnormality in the parents, this result will be communicated to the patients. Additional genetic testing may be required in response to such results.

Specific limitations of the PGT-SR Test

While losses and duplications of chromosome fragments can generally be detected within pre-embryos, it is not possible to distinguish pre-embryos that have a balanced form of rearrangement (the same situation as the parent carrying the rearrangement) from those with a completely normal set of chromosomes. This is because in these two situations, the amount of chromosomal material is the same.

The accuracy of PGT-SR depends on the genetic information provided to Juno Genetics in medical records and reports from previously conducted genetic tests. The information provided to Juno Genetics will be evaluated to determine if the PGTseq-SR method could detect unbalanced products derived from the rearrangement. Incorrect definition of chromosomal breakpoints and/or errors in the family history information provided to Juno Genetics may affect the ability of the PGT-SR test to detect unbalanced rearrangement products.

PGTseq-SR will only be able to detect unbalanced products of the specific chromosomal rearrangement within the records provided to Juno Genetics. The accuracy for detecting unbalanced products of the rearrangement is >98%, assuming that the karyotype information provided to Juno Genetics is accurate.

This test reduces, but does not eliminate, the risk of an unbalanced rearrangement in embryos identified as "negative/balanced".

Specific limitations of the PGT-M Test

The procedures performed for PGT-M focus on the identification of specific inherited genetic disorders, according to the indication for the test. However, the technique used for PGT-M allows for the detection of chromosomal status information of the pre-embryo. This information will be provided to patients whenever available. Chromosomal abnormalities frequently occur in the human pre-embryo and have the potential to cause implantation failure or miscarriage. In any case, the final clinical recommendation regarding the selection of embryos to transfer to the uterus will be the responsibility of the medical team.

This test does not rule out the possibility of other variants in the studied gene, including de novo variants.

The PGT-M test used is specifically designed to analyse the indicated region/gene of interest stated in the test request. Other additional genes/regions will not be studied.

The accuracy of PGT-M for the detection of a disorder caused by a mutation in a single gene is estimated to be at least 95%, depending on the methodology used. However, it is important to note that the risk of an affected child/pregnancy after transferring a pre-embryo predicted to be "normal" or "carrier" is not zero. The intention of the test is not to guarantee an unaffected pregnancy or delivery, but to reduce the risk of transferring an affected pre-embryo to the uterus. Despite the high reliability of PGT-M test, there are inherent limitations to the technique. Therefore, there is an indication to offer a confirmatory prenatal study as PGT testing should not be considered a substitute for prenatal testing. It is recommended to discuss this point with your maternal-fetal medicine team in the case of an on-going pregnancy.

The use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) as a fertilization method is highly recommended for PGT-M cases, as it helps reduce the risk of DNA contamination caused by sperm. If contamination is present but goes undetected, a misdiagnosis can occur.

VII. ALTERNATIVES TO THE PGT TECHNIQUE

- Natural conception followed by prenatal diagnosis, provided that the couple is willing to consider voluntary termination of pregnancy if fetal abnormalities are detected.
- Use of donor gametes (eggs or sperm) from a non-affected individual, depending on who is the carrier of the disease.
- Legal adoption.

VIII. ECONOMIC INFORMATION

The prices and conditions governing the performance of these tests, if applicable, will be detailed to you at the centre where you are being attended.

JUNO laboratory does not directly provide PGT services to patients, therefore, it cannot provide any quotes or approximate costs for this service under any circumstances.

IX. GENERAL LEGAL ASPECTS RELATED TO ASSISTED REPRODUCTION AND SPECIFIC DETAILS REGARDING PREIMPLANTATION DIAGNOSIS AND TREATMENT

The biological sample submitted, along with the necessary personal data for the provision of the service, will be sent for analysis to the facilities of Juno Genetics Spain, S.L., at Parque Tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Spain, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, Building A, second floor, premises A-1-2 and A-2-2. The genetic analysis of the sample will be carried out in accordance with the applicable Spanish regulations, primarily Law 14/2006 on Assisted Human Reproduction Techniques and Law 14/2007 on Biomedical Research.

However, please be informed that in the event of any temporary impediment or incident occurring in this Laboratory that could delay the result of your test (e.g., equipment breakdown in genetic analysis, technical maintenance shutdowns, interruptions in the supply of resources, etc.), in order to provide the committed service and obtain the analysis result in the shortest possible time, your sample and necessary personal data for the provision of the service will be sent to Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, United Kingdom, at no additional cost. If this is the case, it will be noted in the report that will be provided to you regarding the analysis result of your sample issued by this Laboratory, which will have conducted the test in accordance with the provisions of the *Human Tissue Act* of 2004.

In the event that part or all of the tests cannot be performed in any of the aforementioned laboratories, Juno Genetics reserves the right to carry out the analyses through a reference laboratory, anonymising personal data and samples if that reference laboratory is not located in the EU or another country with an equivalent level of data protection security. This circumstance will be indicated in the final report that is issued.

In any case, the provisions of the Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention) of 1997 shall apply, as it restricts the genetic diagnosis and research of genetic conditions only when the subject receives appropriate genetic counselling.

If the performance of this test has been indicated from a country other than Spain, the professional or clinic requesting the test will be responsible for ensuring that both the test itself and its application in the specific case is in accordance with the stipulations of its national or regional regulations, as well as for informing the subject of the test of any particularly relevant issue that such legislation contemplates.

X. DATA PRIVACY, STORAGE, AND USE FOR SAMPLE STUDY

Patient and donor privacy is a top priority at Juno Genetics. All personal information and genetic results are strictly confidential. The only individuals who can access this information are the personnel at the reproductive clinic, the Juno Genetics Laboratory analyzing the sample, and the relevant authorities if required by the laws of the applicable jurisdiction.

In accordance with the current data protection regulations, such as the EU General Data Protection Regulation (EU2016/679) and national data protection laws including the Spanish Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights, and, where applicable, the UK *Data Protection Act* 2018, you have the right to exercise your rights, if desired, including the right to access, rectify, erase,

and revoke your consent, as well as the right to restrict processing, data portability, and to not be subject to automated decision-making based solely on your data. These rights can be exercised by contacting the following postal address:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Spain, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, segunda planta, locales A-1-2 y A-2-2 (if your analysis is carried out at this laboratory).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, United Kingdom (in exceptional circumstances as stated in this document, if your analysis is carried out at this laboratory).
- In both cases, you can also contact the Juno Genetics DPO (Data Protection Officer) at: Juno.DPO@junogenetics.com

Personal data will only be processed for the following purposes: (1) fulfilling obligations arising from the requested services (legitimate basis under Art. 6(1)(b) and 9(2)(h) of the GDPR); (2) reviewing and ensuring the quality of the provided services (internal audits, quality controls, laboratory validation studies based on Art. 6(1)(f) of the GDPR); (3) educational/training purposes, always subject to anonymization prior to use to prevent identification of the patient in question; (4) research purposes, scientific publications, and presentations, always subject to prior anonymization to ensure non-identifiability of individuals. Research will be conducted in compliance with the General Data Protection Regulation and national data protection laws. (5) providing personalized responses to inquiries or suggestions from patients requesting the test and ensuring that the test has been carried out correctly and addressing any concerns (legitimate basis under Art. 6(1)(b) of the GDPR); and (6) monitoring patients in the future to obtain feedback on the service received (legitimate basis under Art. 6(1)(f) of the GDPR). Data will be stored for a minimum of five years unless local laws in the applicable jurisdiction state otherwise. Finally, if you believe that your data protection rights have been violated, you have the right to lodge a complaint with the competent Data Protection Authority.

In addition to the above, Juno Genetics will only distribute test results to your physician unless otherwise specified in writing by you (or a person legally authorized to act on your behalf) or required by a court of law.

Recipients of the data

In order to improve research and development in assisted reproduction techniques, other centres or entities within the group may have access to personal and genetic data in cases where information derived from the tests performed may be used in clinical studies by any of these entities, in accordance with the General Data Protection Regulation and national data protection laws. It is important to note that any data that may reveal your personal identity and/or that of your family will be anonymized, treated with absolute confidentiality, and used only for research and development purposes related to the services provided by the group. Necessary security measures will be implemented to ensure the security and confidentiality of your data.

Regarding the communication of data for research and development purposes:

- YES, I wish for Juno Genetics to share my information for research and development purposes
- NO, I do not wish for Juno Genetics to share my information for research and development purposes

XI. AUTHORIZATION TO USE SURPLUS OR DISCARDED SAMPLES FOR THE OPTIMIZATION AND VALIDATION OF NEW TESTS

It is important for Juno Genetics to be able to use surplus or discarded samples for the optimization and validation of new tests and the development of new analysis methodologies, including new technologies based on the development of Artificial Intelligence applications, so that these advancements and improvements can benefit future couples, including your case. The surplus samples used for this purpose would be anonymized and processed blindly, ensuring that no findings can be reported to you. This would only take place in Juno Genetics' laboratory.

Clinical results, information, and raw data may be reviewed and/or reanalysed for future publications and scientific presentations. At all times, these data will be subject to prior anonymization, ensuring that personal identification is not possible under any circumstances. All treatments and processes will be carried out in accordance with the General Data Protection Regulation and national data protection laws.

I also understand that Juno Genetics may use the resulting information for scientific publications of results and their presentation after anonymizing any personal information.

I understand and accept that, since all information will have been previously anonymized, I will not be able to access new results or findings in the present or future, nor will I receive any financial benefits from publications and presentations, nor will I be compensated for products developed as a result of these activities.

XII. ONCE READ AND UNDERSTOOD THE ABOVE, WE ARE INFORMED OF:

- I have been informed that I am not obligated to undergo this genetic analysis, and I freely and voluntarily consent to its performance.
- The indication, procedure, success probabilities, limitations, risks, and complications of the proposed preimplantation diagnosis program.

- My test results may have implications for other members of my family. I acknowledge that my results may sometimes be used to provide appropriate medical care for others. This could be done by discussing it with me or in such a way that I am not personally identified in this process.
- Procedures may be cancelled at any time during their implementation, either for medical reasons or at the request of the interested party, provided that it does not cause harm to patients or viable pre-embryos produced.
- It is common practice in genetic analysis laboratories to store the DNA extracted from received samples, even after the current test is completed. My sample could be used as a "quality control" for other tests, such as those for family members. The DNA extraction methodology or the "raw data" generated may render it unfeasible for use by third-party laboratories.
- Both my test results and the test report will be part of my patient record.
- I am informed of the availability of the healthcare staff at this facility to further clarify any aspect of the information that has not been sufficiently clarified.

We have understood the explanations provided to us in clear and simple language. In the event that the test has been conducted in the context of assisted reproductive treatment, the healthcare professional who has attended to us at the clinic where we are patients has allowed us to make all observations, clarified all doubts we have raised, and explained the implications of potential test results.

We also understand that at any time and without the need to provide any explanation, we can revoke the consent we are now giving. However, please note that, depending on when the test is revoked, you may have to pay for any costs associated with the test that have already been incurred prior to the revocation. Mainly the materials and reagents associated with the test, as well as the costs of transporting the samples.

Therefore, we declare that we are satisfied with the information received and that we understand the scope and risks of the treatment.

XIII. PATIENT AND AUTHORISED HEALTHCARE PROFESSIONAL INFORMATION

PATIENT 1	PATIENT 2 (except for single woman)
Name PATIENT 1	Name PATIENT 2
Date of birth PATIENT 1	Date of birth PATIENT 2
Address PATIENT 1	Address PATIENT 2 (<input type="checkbox"/> Same address as PATIENT 1)
National Insurance Number (NIN) PATIENT 1	National Insurance Number (NIN) PATIENT 2

Authorisation:

After reading the COMPLETE document, we authorize the personnel of the Reproductive Unit to carry out the proposed preimplantation diagnostic program with our pre-embryos.

Signature PATIENT 1	Signature PATIENT 2

Name of the AUTHORIZED HEALTHCARE PERSONNEL	Professional Registration Number	Date and signature

I declare that:

I have explained the content of these tests and their risks, and clarified any doubts and questions raised by the individual. Furthermore, I commit to providing the necessary genetic counselling based on the test results.

I. ESITIETOA POTILAILLE

Omien terveystietojemme tai sukuselvityksen perusteella meillä on riski perinnöllisen sairauden tai vakavan kromosomimuutoksen siirtymisestä jälkeläisillemme.

Hoitavalta lääkäriltämme olemme saaneet tietoa hedelmöityshoidon yhteydessä tehtävästä alkiodiagnostiikkatutkimuksesta ja mahdollisuudesta tehdä tutkimus alkiollemme¹ näiden riskien vähentämiseksi.

Meille on kerrottu, että geneettisen/kromosomimuutoksen riskiä voidaan pienentää tekemällä geneettinen analyysi koeputkihedelmöityshoidosta saaduille alkiollemme. Lisäksi olemme saaneet tietoa alkioiden analysointiin käytetyistä menetelmistä, onnistumisen mahdollisuuksista sekä PGT-testaukseen liittyvistä rajoituksista ja riskeistä.

II. MITÄ ALKIODIAGNOSTIKKATUTKIMUKSEEN (PGT) KUULUU?

Alkiodiagnostiikkatutkimus (Preimplantation Genetic Testing, PGT) on geneettinen analyysi, joka tehdään alkiolle ennen niiden siirtämistä kohtuun. PGT-tutkimusta suositellaan potilaille, joilla on riski kromosomaalisen tai geneettisen poikkeavuuden siirtymisestä jälkeläisille. Tutkimuksen tarkoituksena on parantaa alkioiden valintaa ja auttaa valitsemaan kromosomaalisesti ja geneettisesti normaalit alkiot alkionsiirtoon.

PGT-hoito sisältää seuraavat vaiheet:

- Pre-PGT esiselvitys tarvittaessa.
- Koeputkihedelmöityshoito.
- Alkiobiopsia mikromanipulaation avulla.
- Geenidiagnostiset tutkimukset molekyylogeneettisiä menetelmiä käyttäen.
- Alkionsiirto.

III. MILLOIN PGT ON AIHEELLINEN?

PGT-tutkimuksella on mahdollista tunnistaa alkiot, joissa on rakenteellisia tai lukumääräisiä kromosomipoikkeavuuksia tai sellaisia vakavaan perinnölliseen sairauteen johtavia muutoksia, joilla voi olla merkittävä vaikutus syntyvän lapsen elämänlaatuun ja/tai elinajanodotteeseen tai raskauden alkamisen todennäköisyyteen.

IV. MENETTELY

- Pre-PGT vaihe.** Esitutkimuksissa tehdään potilaille tarvittavat geenitestit ja selvitetään tietyt, diagnosoitavat geneettiset muutokset. Tavoitteena on kerätä mahdollisimman tarkasti tietoa tutkittavasta muutoksesta ennen PGT:n soveltamista hoidossa.
- Koeputkihedelmöityshoito.** PGT-tutkimus edellyttää, että koeputkihedelmöityshoidon avulla saadaan alkiota analysoitavaksi. Tämä on välttämätöntä, vaikka potilailla ei olisikaan hedelmällisyyteen liittyvää ongelmaa, koska muulla menetelmällä ei ole mahdollista saada varhaisvaiheen alkiota. Joissakin tapauksissa tutkimukseen voidaan käyttää aiemmista hoitosykleistä vitrifioituja (pakastettuja) alkiota, joita ei ole testattu aiemmin. Tällaisissa tapauksissa alkiot on sulatettava ja niiden elinkelpoisuudesta on varmistuttava ennen biopsian ottamista.
- Alkiobiopsia.** Biopsia tehdään yleensä viidentenä, kuudentena tai seitsemäntenä päivänä hedelmöittämisen jälkeen, kun alkio on blastokystavaiheessa. Alkiobiopsiassa otetaan noin viisi solua alkion trofektodermistä eli ulkosolukosta. Kuten edellä on mainittu, biopsianäyte voidaan ottaa tuoreessa IVF-syklissä saaduista alkiosta tai aiemmista sykleistä peräisin olevista pakastetuista alkiosta. Kun biopsia on tehty, alkiot vitrifoidaan (pakastetaan) kunnes analyysitulokset valmistuvat.
- Geneettinen diagnoosi.** Biopsiasta saaduista soluista tehdään geneettinen analyysi. Kliinisestä indikaatiosta riippuen PGT-tutkimuksessa voidaan käyttää erilaisia analyysistrategioita tai niiden yhdistelmiä. Nämä menettelyt on kuvattu lyhyesti jäljempänä:

Aneuploidioiden eli kromosomipoikkeavuuksien alkiodiagnostiikka (PGT-A)

Potilailla, joilla on indikaatio lukumääräisten kromosomipoikkeavuuksien analysoimiseksi, käytetään PGT-A testausta (preimplantation genetic testing for aneuploidies). Tämän tekniikan avulla voidaan määrittää kunkin 23 kromosomiparin kopioiden lukumäärä alkionäytteissä ja tunnistaa sekä kromosomianeuploidian suhteen negatiiviset (kromosomien lukumäärässä ei ole muutoksia) että positiiviset (kromosomien lukumäärässä on muutoksia) alkionäytteet. PGT-A:n on osoitettu havaitsevan kaikki koko kromosomin aneuploidiat ja tietyt segmentaaliset aneuploidiat. Lisäksi voidaan havaita joitakin poikkeavuuksia, joihin liittyy kokonainen 23 ylimääräisen tai puuttuvan kromosomin sarja (triploidia tai haploidia). PGT-A tutkimus tehdään käyttämällä ns Next Generation Sequencing (NGS) menetelmää PGTseq-alustalla. Alkiobiopsia tehdään blastokystavaiheessa.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen analysoida jokin monogeeninen sairaus aneuploidioiden lisäksi. Näissä tapauksissa samasta

¹ Joissakin maissa, kuten Espanjassa, lainsäädännössä viitataan alle 14 päivän ikäisiin in vitro alkioihin "esialkiaina", kun taas muissa maissa ne määritellään lainsäädännössä "alkioiksi" hedelmöityshetkestä alkaen ilman tätä erottelua. Alkiodiagnostiikkatutkimuksen kannalta tällä ei ole merkitystä, koska alkiobiopsianäyte otetaan 5-7 päivän kuluttua hedelmöityksestä.

biopsianäytteestä voidaan analysoida molemmat tutkimukset.

Rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien alkiodiagnostiikka (PGT-SR)

Potilailla, joilla on kyseessä rakenteellinen kromosomipoikkeavuus, kromosomisegmentin uudelleenjärjestäytyminen, kuten kromosomitranslokaatiot tai -inversiot, käytetään PGT-SR testausta (Preimplantation Genetic Testing for Sequential Rearrangements) tunnistamaan alkioita, jotka ovat negatiivisia/tasapainossa tutkittavien kromosomisegmenttien osalta. Alkion biopsia tehdään blastokystavaiheessa. PGT-SR suoritetaan PGT-A:n tapaan käyttäen Next Generation Sequencing (NGS) menetelmää PGTseq-alustalla.

Myös muiden kromosomien lukumäärä, joihin rakenteellinen uudelleenjärjestäytyminen ei vaikuta, analysoidaan. Toisin sanoen, kromosomien rakennepoikkeavuuden lisäksi tutkitaan myös muut kromosomit aneuploidioiden havaitsemiseksi.

Monogeenisten muutosten alkiodiagnostiikka (PGT-M)

Potilailla, joilla kyseessä on monogeeninen, yhden geenivirheen sairaus, PGT-M tutkimuksen (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disease) avulla voidaan tunnistaa alkioita, jotka ovat geneettisesti normaaleja analysoitavan geenin ja geenivirheen suhteen. Näin voidaan erottaa ne alkioita, jotka ovat perineet monogeeniseen sairauteen liittyvän geneettisen muutoksen. PGT-M voidaan suorittaa käyttämällä PGTseq-M-menetelmää tai vaihtoehtoisesti karyomapping-menetelmää. Alkion biopsia tehdään blastokystavaiheessa. PGT-M tutkimuksen lisäksi tehdään kromosomianalyysi, PGT-A, tarkoituksena tunnistaa ne alkioita, joiden soluissa on kromosomilukumäärän suhteen muutoksia.

E. Alkionsiirto. Tutkimuksen jälkeen lääketieteellinen tiimi päättää, huomioiden kromosomi- tai geenitutkimuksen tuloksen sekä alkioiden elinkelpoisuuden, mitkä alkioita voidaan siirtää potilaalle.

V. TULOKSET

Geneettisten määritysten ja testien tuloksia on tulkittava muiden laboratoriotestien tulosten, terveystietojen, sukuhistorian ja muiden kliinisten löydösten kanssa yhdessä. Potilaalle suositellaan perinnöllisyysneuvontaa testitulosten vaikutusten ja merkityksen selvittämiseksi.

PGT-tutkimuksen luotettavuudesta huolimatta tekniikalla on omat rajoituksensa. Tämän vuoksi kaikissa PGT-tutkimuksen jälkeen alkaneissa raskauksissa on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, sillä PGT-tutkimus ei korvaa raskaudenaikaisia tutkimuksia. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, jos raskaus alkaa.

PGT-tutkimuksen tehokkuus riippuu muun muassa käytettävissä olevien alkioiden määrästä, niiden kehitysvaiheesta ja käytetyn sytogeneettisen tai molekyyliagnostisen menetelmän tehokkuudesta. Lisäksi kun PGT-testiä käytetään monogeenisen sairauden toteamiseen, lopputulokseen vaikuttavat geenin periytymismalli (peittyvä vai vallitseva) ja tutkimuksen jälkeen käytettävissä olevien terveiden alkioiden määrä.

Keskimääräinen raskauden alkamisen todennäköisyys alkionsiirtoa kohden PGT-hoidoissa on 50-60 %. Nämä luvut riippuvat suurelta osin potilaan iästä, alkion laadusta ja niistä perussyistä, jotka johtivat hoitoindikaatioon. Erilaisia PGT-tekniikoita on käytetty yli 25 vuoden ajan, eikä kirjallisuudessa ole raportoitu niiden käyttöön liittyviä poikkeavuuksia, mikä viittaa siihen, että toimenpide on turvallinen.

PGT-A tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen: Osoittaa, että näytteessä ei havaittu kromosomianeuploidiaa kokonaisten kromosomien tai kromosomi fragmenttien menetyksiä tai lisäyksiä (segmentaalinen aneuploidia).
- Positiivinen koko kromosomin aneuploidian suhteen: Osoittaa, että näytteessä havaittiin vähintään yksi kokonainen kromosomianeuploidia (kokonaisen kromosomin menetys tai lisäys). Positiivinen tulos voi myös osoittaa, että näytteessä havaittiin haploidiaa tai triploidiaa. Yksityiskohtaiset tiedot havaituista poikkeavuuksista on esitetty tulostaulukossa. Näillä alkioilla katsotaan olevan suuri riski implantaation epäonnistumiseen, keskenmenoon tai kromosomipoikkeavuuteen syntyvällä lapsella.
- Positiivinen täydellisen segmentaalisen aneuploidian suhteen: Osoittaa, että näytteessä havaittiin yhden tai useamman kromosomifragmentin häviäminen tai lisääntyminen. Yksityiskohtaiset tiedot havaituista poikkeavuuksista on esitetty tulostaulukossa. Segmentaalisen aneuploidian merkitystä ei täysin ymmärretä. Tutkimukset osoittavat, että jos segmentaalisen aneuploidian omaavia alkioita siirretään, implantaation ja synnytykseen johtavan raskauden mahdollisuus on pienempi. Eräissä tutkimuksissa on kuitenkin myös osoitettu, että jotkut segmentaalisen aneuploidian omaavat alkioita voivat johtaa raskauteen ja kromosomisesti normaaliin sikiöön. Todennäköisyyttä, että sikiössä esiintyy segmentaalista aneuploidiaa, ei tällä hetkellä tunneta, eikä sitä voida ennustaa trofektodermibiopsianäytteestä (Girardi ym., 2020 PMID: 32220293). Sisäisessä tutkimuksessa, jossa alkioista otettiin useita biopsioita, alkuperäisessä biopsianäytteessä havaittu segmentaalinen aneuploidia voitiin havaita myös 50 %:ssa uusintabiopsianäytteistä (Kim et al., PMID: 34980428).
- Ei tulosta: Ilmaisee, että testaus ei tuottanut tulosta. On useita mahdollisia syitä siihen, miksi näytteestä ei saada tulosta, kuten kontaminaatio, ongelmat monistumisessa tai biopsiassa olevan DNA:n huonolaatuisuus, joka johtaa epäluotettaviin ja hankalasti tulkittaviin PGT-A-tuloksiin. Jos tulosta ei ole saatu, alkion kromosomistatus ei ole tiedossa. Uusintabiopsia suositellaan tehtäväksi, jos alkion laatu sen sallii, kromosomistatuksen selvittämiseksi.

PGT-SR tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen/tasapainoinen: Alkiot, joissa kromosomien lukumäärä on normaali (46,XX tai 46,XY) tai joissa biopsianäytteessä havaitaan tasapainoinen kromosomien uudelleenjärjestäytyminen (käytetty teknologia ei tee eroa näiden kahden tilan välillä).
- Positiivinen: Alkiot, joissa havaittiin kromosomien poikkeava lukumäärä biopsianäytteessä. Näiden alkioiden kromosomipoikkeavuuden riski on todettu suureksi.
- Positiivinen/epätasapainoinen: Alkiot ovat perineet rakenteellisen kromosomimuutoksen epätasapainoisena. Näissä alkioiden esiintyy kromosomifragmenttien lisäyksiä ja/tai menetyksiä potilaan kantamaan rakenteelliseen kromosomimuutoksen osalta.
- Ei tulosta: Viittaa DNA:n monistamisen epäonnistumiseen tai epäselviin tuloksiin. Näissä tapauksissa suositellaan uutta biopsiaa toisen näytteen ottamiseksi analyysiä varten, jos alkion laatu sen sallii.

PGT-M tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen: Alkiot eivät testin perusteella ole perineet monogeeniseen tilaan liittyvää geneettistä muutosta. Lisäksi kromosomipoikkeavuuksia ei ole todettu.
- Positiivinen: Alkiot ovat testin perusteella perineet monogeeniseen tilaan liittyvän geneettisen muutoksen. Tähän luokkaan kuuluvat myös alkiot, joilla on kromosomipoikkeavuuksia.
- Kantajat: Alkiot ovat testin perusteella terveitä kantajia tutkittavan monogeenisen sairauden suhteen. Tämä koskee autosomaalisesti peittyvästi periytyviä ja X-kromosomissa peittyvästi periytyviä sairauksia. Lisäksi näissä alkioiden ei ole todettu kromosomipoikkeavuuksia.
- Ei tulosta: Viittaa DNA:n monistamisen epäonnistumiseen tai epäselviin tuloksiin. Näissä tapauksissa suositellaan uutta koepalaa, jotta saadaan uusi näyte analysoitavaksi, jos alkion laatu sen sallii.
- Ei informatiivinen: Osoittaa, että testatun alkion genotyyppi ei ollut yksiselitteinen. Mutaatiogeenin ja siihen liittyvien polymorfismien välillä tapahtuva rekombinaatiotapahtuma voi johtaa epäselvään PGT-M-tulokseen, mikä heikentää testin tarkkuutta. Ei informatiivisen tuloksen saaneen alkion geneettinen status jää tuntemattomaksi. Uusintabiopsiaa ei suositella tällaisissa tapauksissa.

VI. PGT:N RAJOITUKSET, "EI-INFORMATIIVISET" ALKIOT JA SATUNNAISLÖYDÖKSET**Kaikkien PGT-testien (PGT-A, PGT-SR, PGT-M) yhteiset rajoitukset.**

On erittäin tärkeää välttää suojaamatonta yhdyntää 15 päivää ennen munasolun keräystä aina raskaustestiin asti, joka tehdään noin kaksi viikkoa alkionsiirron jälkeen. Seksuaalinen kanssakäyminen tänä aikana voi johtaa spontaaniin raskauteen testaamattomasta alkiosta, jolloin PGT-tutkimuksen tulokset mitätöityvät.

PGT-tutkimuksella minimoidaan riski sellaisen alkion siirtoon, jossa on kromosomi- ja/tai tutkittava geneettinen muutos. Kuten missä tahansa lääketieteellisessä diagnoositekniikassa, PGT-testissä on virhemarginaali, arviolta 1-2 % teoreettinen mahdollisuus diagnosivirheeseen koskien alkion geneettistä tilaa. Tämän vuoksi kaikissa PGT-tutkimuksen jälkeen alkaneissa raskauksissa on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, eikä PGT-tutkimus korvaa raskaudenaikaisia tutkimuksia. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, kun raskaus alkaa.

Vaikka on hyvin epätodennäköistä, on mahdollista, että biopsianäyte katoaa tai vahingoittuu jossain vaiheessa klinikalla, kuljetuksen aikana tai laboratoriossa. Tällaisissa tapauksissa tarvitaan uusi alkiobiopsia, jos alkion laatu sen sallii.

Kuten missä tahansa laboratoriotekniikassa, myös PGT-tutkimuksessa voi esiintyä virheitä, jotka voivat vaarantaa testituloksen saatavuuden tai luotettavuuden. Yleiset virhelähteet liittyvät inhimillisiin virheisiin näytteenoton ja -käsittelyn aikana, viallisiin laboratoriolaitteisiin ja -materiaaleihin, näytteiden kontaminaatioon muilla soluilla tai ulkopuolisella geneettisellä materiaalilla tai asetettujen tutkimusehtojen noudattamatta jättämiseen.

PGT-tutkimus ei takaa raskauden toteutumista tai terveen lapsen syntymää (geneettisten eikä muiden sairauksien osalta). Koska PGT-tutkimuksella ei analysoida kaikkia kromosomi- tai geneettisiä poikkeavuuksia, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että alkiolla on muun kuin tutkitun tyyppisiä geneettisiä poikkeavuuksia ja/tai synnynnäisiä vikoja. Yleisesti väestössä on 3-5 % riski, että syntyvällä lapsella on geneettisestä ja/tai ei-geneettisestä syystä johtuva synnynnäinen epämuodostuma tai älyllinen kehitysvamma. PGT:n käyttö ei vähennä tätä riskiä.

On mahdollista, että biopsianäytteestä ei saada tulosta, jolloin testitulosta vastataan "ei tulosta". Näin voi tapahtua, jos alkiosta otetut solut sisältävät hajonnutta DNA:ta tai muiden teknisten rajoitusten vuoksi testitulosta ei saada. Tämä koskee yleensä alle 5 % näytteistä. Jos lopullinen tulos on "ei tulosta", lääkäri voi suositella, ettei alkiota siirretä kohtuun. Näissä tapauksissa voidaan suositella alkion uudelleenbiopsiaa, jos alkion laatu sen sallii.

PGT-tulokset voivat osoittaa, että kromosomien määrä alkiossa on vaihteleva, ilmiö tunnetaan myös nimellä "mosaiikkiset alkiot".

Mosaiikkisuudella tarkoitetaan kromosomaalisesti normaalien ja epänormaalien solujen yhdistelmää samassa alkionäytteessä. Mosaiikki- luokkaan kuuluvissa alkibiopsioissa on vähintään yksi kokonainen mosaiikkinen kromosomi tai kromosomin osa. Juno Genetics ei rutiinomaisesti ilmoita mosaiikkisuuden esiintymistä biopsiassa. Tämänhetkisen tieteellisen näytön mukaan näillä alkioilla on sama implantaatiopotentiaali ja todennäköisyys johtaa normaaliin raskauteen ja syntymään kuin alkioilla, joissa ei ole mosaikkisuutta. Siksi mosaiikkilöydöksiä pidetään toissijaisina ja niiden merkitys on epävarmaa. Klinikon PGT-tiimi voi halutessaan pyytää Juno Geneticsiä raportoimaan mosaiikkiset alkiot.

Kaikissa tilanteissa lopullinen kliininen suositus alkioiden valinnasta kohtuun siirrettäväksi on hoitavan lääkärin vastuulla.

PGT-A ja PGT-SR testien yleiset rajoitukset

Tällä testillä ei etsitä henkilön suvussa esiintyviä perinnöllisiä/geneettisiä tai ei-geneettisiä sairauksia.

PGTseq-A ja PGTseq-SR tutkimuksissa analysoidaan kaikki 23 kromosomiparia, ja voidaan havaita useimmat poikkeavuudet yksittäisten kromosomien lukumäärässä tai koko kromosomisarjan täydellinen häviäminen (täydellinen haploidia). Tietynyyppisiä poikkeavuuksia ei kuitenkaan voida tunnistaa, kuten joitakin polyploidian muotoja (esim. tetraploidia 92,XXXX).

Toinen luokka poikkeavuuksia, joita ei välttämättä havaita, liittyy segmentaalisiin poikkeavuuksiin eli pienten kromosomipalasten häviämiseen tai monistumiseen. Yleensä alle 3 Mb:n segmentaalisia aneuploidioita ei havaita. Segmentaalisten aneuploidioiden havaitsemisrajat vaihtelevat kuitenkin kromosomista ja alkionäytteen laadusta riippuen. Segmentaalisen aneuploidian esiintymisen todennäköisyyttä sikiössä ei voida ennustaa.

Uniparentaalissa disomioissa kromosomiparin molemmat kromosomit ovat peräisin samalta vanhemmalta eikä toinen isältä ja toinen äidiltä. Näiden havaitsemista ei voida taata.

PGT-alusta (PGTseq) on validoitu käyttämällä alkioita, jotka on aikaansaatu siittiön mikroinjektiolla munasoluun (ICSI). Perinteisen maljahedelmöityksen (IVF) käyttö voi lisätä äidistä tai isästä peräisin olevaa kontaminaatoriskiä. Jos havaitsematonta kontaminaatiota esiintyy, se voi johtaa väärään negatiiviseen tai väärään positiiviseen tulokseen.

PGTseq-alustalla ei voida havaita kaikkia segmentaalisia aneuploidioita tai kopionumeromuunnoksia (CNV). Negatiivinen tulos ei poista segmentaalisen aneuploidian riskiä. On suositeltavaa, että potilaat saavat perinnöllisyysneuvontaa ja raskauden aikana tehdään varmistavat sikiödiagnostiset tutkimukset. Useimpia raskaudenaikana ja synnytyksen jälkeen ilmeneviä kopioluvun variantteja (CNV) ei havaita PGT-A:lla, koska ne ovat havaitsemisrajan alapuolella.

Segmentaalisten aneuploidioiden katkoskohtia ei voida määrittää tarkasti PGTseq:n avulla. Hävinnyt/monistunut kromosomisegmentti voi olla pienempi tai suurempi kuin PGT-A- ja PGT-SR-raportissa ilmoitetaan. Tämän rajoituksen vuoksi Juno Genetics ei tarjoa segmentaalisten aneuploidioiden kliinisen merkityksen luokittelua.

Joskus PGT-A ja PGT-SR tulokset voivat osoittaa vanhemmista peräisin olevan kromosomipoikkeavuuden, kuten kromosomien uudelleenjärjestäytymistä tai ylimääräistä/puuttuvaa kromosomimateriaalia. Tällaista tulosta pidetään satunnaislöydöksenä. Jos tulokset viittaavat vanhemman kromosomipoikkeavuuteen, tulos ilmoitetaan potilaille. Tällaisten tulosten perusteella saatetaan tarvita muita täydentäviä geneettisiä testejä.

PGT-SR testin erityiset rajoitukset

Vaikka kromosomifragmenttien katoamiset ja monistumiset voidaan yleensä havaita alkioissa, ei ole mahdollista erottaa alkioita, joissa muutos on tasapainoinen (sama tilanne kuin vanhemmalla, jolla on uudelleenjärjestäytyminen), niistä, joissa on täysin normaali kromosomisarja. Tämä johtuu siitä, että näissä kahdessa tilanteessa kromosomimateriaalin määrä on sama.

PGT-SR testin tarkkuus riippuu geneettisistä tiedoista, jotka on toimitettu Juno Geneticsille sairauskertomuksissa ja aiemmin tehtyjen geneettisten tutkimusten raporteissa. Juno Geneticsille toimitetut tiedot arvioidaan ja määritellään, voiko PGTseq-SR-menetelmällä tunnistaa kromosomimateriaalin uudelleenjärjestäytymisestä johtuvan epätasapainon. Kromosomien katkoskohtien virheellinen määrittely ja/tai Juno Geneticsille toimitetussa sukhistoriassa olevat virheelliset tiedot voivat vaikuttaa PGT-SR testin kykyyn havaita epätasapainoiset muutokset.

PGTseq-SR pystyy havaitsemaan vain tietyn kromosomirakenteen epätasapainon, mistä on toimitettu tiedot Juno Geneticsille. Epätasapainoisen kromosomitilanteen havaitsemisen tarkkuus on > 98 %, jos Juno Geneticsille toimitetut karyotyyppitiedot ovat tarkkoja.

Tämä testi vähentää epätasapainoisen kromosomimuutoksen riskiä "negatiiviseksi/tasapainoiseksi" luokitelluissa alkioissa, mutta ei poista sitä.

PGT-M testin erityiset rajoitukset

PGT-M tutkimuksessa keskitytään tietyn perinnöllisen häiriön tunnistamiseen tutkimusindikaation mukaisesti. PGT-M:ssä käytettävän tekniikan avulla voidaan havaita myös alkion kromosomistatusta koskevat tiedot. Nämä tiedot annetaan potilaille aina, kun ne ovat saatavilla. Kromosomipoikkeavuuksia esiintyy ihmisen alkioissa usein, ja ne voivat aiheuttaa kiinnittymisen epäonnistumisen tai keskenmenon. Hoitava lääkäri on vastuussa lopullisesta kliinisestä päätöksestä ja alkion valinnasta kohtuun siirrettäväksi.

Tämä testi ei sulje pois tutkittavan geenin muiden varianttien mahdollisuutta, kuten de novo -variantit.

PGT-M testi on suunniteltu analysoimaan erityisesti tutkimuksen kohteena olevaa tutkimusläheteessä mainittua geenialuetta/geeniä. Muita

geenejä/alueita ei tutkita.

PGT-M testin tarkkuus yksittäisen geenin mutaation aiheuttaman poikkeaman havaitsemisessa on arviolta vähintään 95 prosenttia käytetystä menetelmästä riippuen. On kuitenkin tärkeää tiedostaa, että riski sairaan lapsen syntymälle/raskaudelle "normaaliksi" tai "kantajaksi" luokitellun alkion siirron jälkeen ei ole nolla. Testin tarkoitus ei ole taata tervettä raskautta tai syntymää, vaan pienentää riskiä sairaan alkion valitsemiseen kohtuun siirrettäväksi. PGT-M testin luotettavuudesta huolimatta tekniikkaan liittyy luonnostaan rajoituksia. Tämän vuoksi raskauden aikana on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, eikä PGT-tutkimusta pidä pitää raskaudenaikaisia tutkimuksia korvaavana. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, jos raskaus alkaa.

PGT-M tapauksissa hedelmöitysmenetelmänä suositellaan siittiön mikroinjektiota munasoluun (ICSI), sillä se vähentää siittiöiden aiheuttaman DNA-kontaminaation riskiä. Jos kontaminaatio jää huomaamatta, se voi johtaa vääriin diagnosiin.

VII. PGT-TEKNIIKAN VAIHTOEHDOT

- Luonnollinen hedelmöitys ja sitä seuraava sikiödiagnostiikka, edellyttäen, että pariskunta on valmis harkitsemaan vapaaehtoista raskauden keskeyttämistä, jos sikiössä havaitaan poikkeavuuksia.
- Luovutettujen sulusolujen (munasolujen tai siittiöiden) käyttö terveeltä henkilöltä, riippuen siitä kumpi on taudin kantaja.
- Adoptio.

VIII. KUSTANNUKSET

Näiden testien suorittamiseen liittyvät hinnat ja sovellettavat ehdot ilmoitetaan teille yksityiskohtaisesti hoitoa tarjoavalla klinikalla.

JUNO laboratorio ei tarjoa PGT-palveluja suoraan potilaille, joten se ei voi missään olosuhteissa antaa tarjouksia tai kustannusarvioita potilaille näistä palveluista.

IX. HEDELMÖITYSHOITOIHIN LIITTYVÄT YLEISET OIKEUDELLISET NÄKÖKOHDAT JA ERITYISESTI PREIMPLANTAATIODIAGNOSTIIKKA JA -HOITOA KOSKEVAT YKSITYISKOHDAT

Biologinen näyte sekä palvelun tarjoamiseksi tarvittavat henkilötiedot lähetetään analysoitavaksi Juno Genetics Spain, S.L.:n tiloihin osoitteeseen Parque Tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Espanja, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, rakennus A, toinen kerros, tilat A-1-2 ja A-2-2-2, Espanja. Näytteen geneettinen analyysi tehdään sovellettavien Espanjan säännösten mukaisesti, erityisesti Ihmisen avustettua lisääntymistä koskevia tekniikoita koskevan lain 14/2006 ja Biolääketieteellistä tutkimusta koskevan lain 14/2007 mukaisesti.

Pyydämme kuitenkin huomioimaan, että jos laboratoriossa ilmenee tilapäisiä esteitä tai tapahtumia, jotka voivat viivästyttää testin tulosta (esim. geneettisen analyysin laitehäiriöt, teknisen huollon aiheuttamat keskeytykset, tarvikkeiden toimituskatkokset jne.), näytteenne ja palvelun tarjoamiseksi tarvittavat henkilötietonne lähetetään ilman lisäkustannuksia osoitteeseen Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, UK, jotta luvattu palvelu voidaan tarjota ja analyysitulokset saada mahdollisimman lyhyessä ajassa. Jos näin tapahtuu, siitä tulee merkintä teille toimitettavaan näytettä koskevaan analyysiraporttiin, myöntäjänä tämä laboratorio, joka on suorittanut testin vuonna 2004 annetun Kudoslain säännösten mukaisesti.

Jos osaa tai kaikkia testejä ei voida suorittaa missään edellä mainituista laboratorioista, Juno Genetics pidättää oikeuden suorittaa analyysit vertailulaboratorionsa välityksellä, anonymisoiden henkilötiedot ja näytteet, jos kyseinen vertailulaboratorio ei sijaitse EU:ssa tai muussa maassa, jossa on vastaava tietosuojan turvallisuustaso. Tämä seikka ilmoitetaan annettavassa loppuraportissa.

Kaikissa tapauksissa sovelletaan vuonna 1997 tehdyn Ihmisoikeuksia ja biolääketiedettä koskevan yleissopimuksen (Oviedon yleissopimus) määräyksiä, sillä siinä rajoitetaan geneettisten sairauksien diagnosointia ja tutkimusta vain tilanteisiin, joissa tutkittava saa asianmukaista geneettistä neuvontaa.

Jos ilmoitetaan, että tämä testi on suoritettu muussa maassa kuin Espanjassa, testiä pyytävä ammattihenkilö tai klinikka vastaa siitä, että sekä itse testi että sen soveltaminen kyseisessä tapauksessa on kansallisen tai alueellisen lainsäädännön määräysten mukaista sekä siitä, että se ilmoittaa testattaville kaikista kyseisessä lainsäädännössä säädettyistä erityisesti huomioitavista seikoista.

X. TIETOJEN YKSITYISYYS, TALLENTAMINEN JA KÄYTTÖ NÄYTTEEN TUTKIMISTA VARTEN

Potilaiden ja luovuttajien yksityisyys on Juno Geneticsin tärkein prioriteetti. Kaikki henkilötiedot ja geneettiset tulokset ovat ehdottoman luottamuksellisia. Ainoat henkilöt, joilla on pääsy näihin tietoihin, ovat hedelmöityshoitoklinikan henkilökunta, Juno Geneticsin laboratorio, joka analysoi näytteen, ja asiaankuuluvat viranomaiset, jos paikalliset lait sitä edellyttävät.

Voimassa olevien tietosuojasäännösten, kuten EU:n yleisen tietosuoja-asetuksen (EU2016/679) ja kansallisten tietosuojalakien, mukaan lukien Espanjan organinen laki 3/2018 henkilötietojen suojasta ja digitaalisten oikeuksien takaamisesta ja soveltuvin osin UK:n Tietosuojalaki v 2018, mukaisesti teillä on oikeus käyttää halutessanne oikeuksianne, kuten oikeus saada pääsy tietoihin, oikaista, poistaa ja peruuttaa suostumuksenne sekä oikeus rajoittaa käsittelyä, tietojen siirtämistä ja olla joutumatta automaattisen päätöksenteon kohteeksi yksinomaan tietojenne perusteella. Näitä oikeuksia voi käyttää ottamalla yhteyttä seuraavaan postiosoitteeseen:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Espanja, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, segunda planta, locales A-1-2 y A-2-2 (jos analyysi tehdään tässä laboratoriossa).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, UK (tässä asiakirjassa mainituissa poikkeustapauksissa, jos analyysi suoritetaan tässä laboratoriossa).
- Molemmissa tapauksissa voit myös ottaa yhteyttä Juno Geneticsin tietosuojavastaavaan (DPO) osoitteessa: Juno.DPO@junogenetics.com

Henkilötietoja käsitellään ainoastaan seuraaviin tarkoituksiin: (1) pyydetyistä palveluista johtuvien velvoitteiden täyttäminen (oikeutettu peruste, määritelty yleisen tietosuoja-asetuksen artiklassa 6 (1) (b) ja 9 (2) (h)); (2) tarjottujen palvelujen laadun tarkistaminen ja varmistaminen (sisäiset tarkastukset, laadunvalvonta, laboratoriovalidointitutkimukset, jotka perustuvat yleisen tietosuoja-asetuksen artiklaan 6(1)(f)); (3) opetus-/koulutustarkoituksiin, aina edellyttäen, että tiedot anonymisoidaan ennen käyttöä, jotta kyseistä potilasta ei voida tunnistaa; (4) tutkimustarkoituksiin, tieteellisiin julkaisuihin ja esittelyihin, aina edellyttäen, että tiedot anonymisoidaan etukäteen, jotta varmistetaan, ettei henkilöitä voida tunnistaa; tutkimuksessa noudatetaan yleistä tietosuoja-asetusta ja kansallisia tietosuojalakeja; (5) henkilökohtaisten vastausten antaminen potilaiden tiedusteluihin tai ehdotuksiin ja sen varmistaminen, että testi on suoritettu oikein, sekä mahdollisten huolenaiheiden käsittely (oikeutettu peruste yleisen tietosuoja-asetuksen artiklan 6 (1) (b) mukaisesti; ja (6) potilaiden jatkoseurantaan palautteen saamiseksi tarjotuista palveluista (yleisen tietosuoja-asetuksen 6 (1) (f) mukainen oikeusperuste). Tietoja säilytetään vähintään viisi vuotta, ellei paikallisessa lainsäädännössä toisin säädetä. Jos uskotte, että tietosuojaoikeuksianne on loukattu, teillä on oikeus tehdä valitus toimivaltaiselle tietosuojaviranomaiselle.

Edellä mainitun lisäksi Juno Genetics jakaa testitulokset vain hoitavalle lääkärillesi, ellet sinä (tai henkilö, joka on laillisesti valtuutettu toimimaan puolestasi) toisin kirjallisesti määrää tai ellei tuomioistuim toisin vaadi.

Tietojen vastaanottajat

Avusteisen lisääntymistekniikoiden tutkimuksen ja kehityksen edistämiseksi muut konserniin kuuluvat kesukset tai yksiköt voivat hyödyntää henkilötietoja ja geneettisiä tietoja, jos ne voivat käyttää testeistä saatuja tietoja kliinisissä tutkimuksissa yleisen tietosuoja-asetuksen ja kansallisten tietosuojalakien mukaisesti. On tärkeää huomata, että kaikki tiedot, jotka voivat paljastaa henkilöllisyyttenne ja/tai perheenne henkilöllisyyden, anonymisoidaan, käsitellään ehdottoman luottamuksellisesti ja käytetään ainoastaan konsernin tarjoamiin palveluihin liittyviin tutkimus- ja kehitystarkoituksiin. Tietojenne turvallisuuden ja luottamuksellisuuden varmistamiseksi toteutetaan tarvittavat turvatoimet.

Tutkimus- ja kehitystarkoituksiin tapahtuvan tietojen toimittamisen osalta:

- KYLLÄ, haluan, että Juno Genetics jakaa tietojani tutkimus- ja kehitystarkoituksiin.
- EI, en halua, että Juno Genetics jakaa tietojani tutkimus- ja kehitystarkoituksiin.

XI. LUPA KÄYTTÄÄ YLIJÄÄMÄ- TAI KÄYTÖSTÄ POISTETTUA NÄYTTEITÄ UUSIEN TESTIEN OPTIMOINTIIN JA VALIDOINTIIN

Juno Geneticsille on tärkeää pystyä käyttämään ylijäämä- tai hylätyt näytteet uusien testien optimointiin ja validointiin sekä uusien analyysimenetelmien kehittämiseen. Näitä ovat mm. uudet teknologiat, jotka perustuvat tekoälysovellusten kehittämiseen, ja tulevaisuudessa nämä edistysaskeleet ja parannukset hyödyttävät pariskuntia, myös teitä. Tähän tarkoitukseen käytettävät ylijäämänäytteet anonymisoidaan ja käsitellään sokkona varmistaen, että mitään löydöksiä niistä ei voida raportoida teille. Tämä tapahtuisi ainoastaan Juno Geneticsin laboratoriossa.

Kliinisiä tuloksia, tietoja ja raakadataa voidaan tarkastella ja/tai analysoida uudelleen tulevia julkaisuja ja tieteellisiä esityksiä varten. Nämä tiedot anonymisoidaan aina etukäteen, jolloin varmistetaan, että henkilöllisyyden tunnistaminen ei ole mahdollista missään olosuhteissa. Kaikki käsittelyt ja prosessit toteutetaan yleisen tietosuoja-asetuksen ja kansallisten tietosuojalakien mukaisesti.

Ymmärrän myös, että Juno Genetics voi käyttää saatuja tietoja tulosten tieteellisiin julkaisuihin ja niiden esittelyyn sen jälkeen, kun kaikki henkilötiedot on anonymisoitu.

Ymmärrän ja hyväksyn, että koska kaikki tiedot on aiemmin anonymisoitu, en voi saada käyttööni uusia tuloksia tai löydöksiä nyt tai tulevaisuudessa, enkä saa mitään taloudellista hyötyä julkaisuista ja esityksistä enkä korvausta näiden toimien tuloksena kehitetyistä tuotteista.

XII. KUN OLEMME LUKENEET JA YMMÄRTÄNEET EDELLÄ OLEVAN, OLEMME TIETOISIA:

- Meille on kerrottu, että meitä ei velvoiteta suorittamaan tätä geneettistä analyysia, ja annamme vapaaehtoisesti suostumukseni sen suorittamiseen.
- Olemme tietoisia ehdotetun preimplantaatiodiagnostiikkaohjelman indikaatiosta, menettelystä, onnistumisen todennäköisyydestä, rajoituksista, riskeistä ja komplikaatioista.
- Testituloksillamme voi olla vaikutuksia muihin perheenjäseniimme. Hyväksymme, että tuloksiamme saatetaan joskus käyttää asianmukaisen sairaanhoidon tarjoamiseksi muille. Tämä voidaan tehdä keskustelemalla siitä kanssamme tai siten, että meitä ei tunnisteta tässä prosessissa henkilökohtaisesti.
- Toimenpiteet voidaan peruuttaa milloin tahansa niiden toteuttamisen aikana joko lääketieteellisistä syistä tai asianomaisen osapuolen pyynnöstä edellyttäen, että siitä ei aiheudu haittaa potilaille tai tuotetuille elinkelpoisille alkioille.
- Geenianalyysilaboratorioissa on yleinen käytäntö säilyttää vastaanotetuista näytteistä uutettua DNA:ta myös sen jälkeen, kun testi on suoritettu. Näytettämme voitaisiin käyttää "laatukontrollina" muissa testeissä, esimerkiksi perheenjäsentemme tutkimuksissa. DNA:n uuttamismenetelmän tai tuotetun "raakadatan" luonteen vuoksi sitä ei ehkä ole mahdollista käyttää kolmansien osapuolten laboratorioissa.
- Sekä testitulokset että testiraportti ovat osa potilasasiakirjojamme.
- Olemme tietoinen siitä, että tämän laitoksen terveydenhuoltohenkilöstö on käytettävissä selvittämään tarkemmin kaikkia niitä tietoja, joita ei ole riittävästi selvitetty.

Olemme ymmärtäneet meille selkeällä ja yksinkertaisella kielellä annetut selitykset. Jos testi on suoritettu hedelmöityshoidon yhteydessä, terveydenhuollon ammattihenkilö, joka on hoitanut meitä klinikalla jossa olemme potilaina, on antanut meidän tehdä kaikki kysymyksemme ja havaintomme, selvittänyt kaikki esittämämme epäilyt ja selittänyt mahdollisten testitulosten vaikutukset.

Ymmärrämme myös, että voimme milloin tahansa ja ilman selityksiä peruuttaa nyt antamamme suostumuksen. Huomioitavaa kuitenkin on, että riippuen siitä, milloin testi peruutetaan, meidän on ehkä maksettava kaikki testiin liittyvät kustannukset, jotka ovat jo aiheutuneet ennen peruuttamista. Kyseessä ovat lähinnä testiin liittyvät materiaalit ja reagenssit sekä näytteiden kuljetuskustannukset.

Siksi ilmoitamme, että olemme tyytyväisiä saamiimme tietoihin ja että ymmärrämme hoidon laajuuden ja riskit.

XIII. POTILAAN JA VALTUUTETUN TERVEYDENHUOLLON AMMATTIHENKILÖN TIEDOT

POTILAS 1	POTILAS 2 (paitsi itsellinen nainen)
Nimi POTILAS 1	Nimi POTILAS 2
Henkilötunnus POTILAS 1	Henkilötunnus POTILAS 2
Osoite POTILAS 1	Osoite POTILAS 2 (<input type="checkbox"/> Sama osoite kuin POTILAS 1)
Kansallinen vakuutusnumero (NIN) POTILAS 1	Kansallinen vakuutusnumero (NIN) POTILAS 2

Valtuutus:

Luettuamme KOKONAISUUDESSAAN tämän asiakirjan, annamme klinikan henkilökunnalle luvan toteuttaa suunnitellun alkiodiagnostiikkaohjelman alkioillemme.

Allekirjoitus POTILAS 1	Allekirjoitus POTILAS 2
-------------------------	-------------------------

VALTUUTETUN TERVEYDENHUOLLON AMMATTIHENKILÖN nimi	Ammatillinen rekisteröintinumero	Päiväys ja allekirjoitus

Vakuutan, että:

Olen selittänyt näiden testien sisällön ja niihin liittyvät riskit sekä selvittänyt kaikki henkilön esittämät epäilyt ja kysymykset. Lisäksi sitoudun antamaan tarvittavaa geneettistä neuvontaa testitulosten perusteella.