

Agendia Data Analysis Pipeline Tool (ADAPT-CE)

Benutzerhandbuch

Nur zur Verwendung in Kombination mit dem MammaPrint® und BluePrint®
Breast Cancer Recurrence and Molecular Subtyping Kit

Inhalt

Einführung	3
Anforderungen an das System	3
Anforderungen an ADAPT-CE	3
Anforderungen an den Agendia Service Connector	3
Ersteinrichtung	4
Erstellen eines ADAPT-CE-Kontos	4
Installation des Agendia Service Connector	5
Anpassen der ADAPT-CE-Berichte	6
Verwendung von ADAPT-CE	7
Hochladen von FASTQ-Dateien	7
Datenanalyse	8
Herunterladen von Berichten	8
ADAPT-CE-Berichte	9
Technischer Bericht	9
1. Probendatei-ID	9
2. Nur zur Verwendung im Testlabor	9
3. Informationen zum Analysedurchgang	10
4. Detaillierte Informationen zur Qualitätskontrolle	10
5. Testergebnis von MammaPrint	11
6. Testergebnis von BluePrint	11
Erläuterung der Ergebnisse	12
1. Probendatei-ID	12
2. Zusammenfassung einzelner Testergebnisse	13
3. Vorhergesagtes Ergebnis ohne systemische Behandlung	13
4. Daten aus der MINDACT-Studie zur konkordanten Klassifizierung bei systemischer Behandlung	13
5. Daten aus der MINDACT-Studie zur diskordanten Klassifizierung	13
6. Tabelle zur klinischen Risikobewertung	14
7. Ergebnisse der molekularen Subtypisierung mit BluePrint	14
Problembehandlung	15
Diverses	16
Sicherheit	16
Timeout und Symbole für Browsersitzungen	16
Hilfe und Referenzen	17

Einführung

Dieses Benutzerhandbuch enthält wichtige Informationen zur Verwendung des Agendia Data Analysis Pipeline Tool (ADAPT-CE), einer leistungsstarken und sicherheitskonformen Cloud-basierten Genomanalyseplattform. ADAPT-CE ist für die Verwendung in Kombination mit dem MammaPrint® BluePrint® Breast Cancer Recurrence and Molecular Subtyping Kit (MammaPrint BluePrint Kit) vorgesehen. ADAPT-CE bietet integrierte Analysen und Ergebnisberichte von Proben, die mit dem MammaPrint BluePrint Kit verarbeitet wurden.

Dieses Benutzerhandbuch enthält schrittweise Anweisungen zum Erstellen eines Kontos, zur Installation eines sicheren Dateikonnectors, zum Hochladen und Analysieren anonymisierter Patientendaten in einer sicheren Umgebung sowie zum Abrufen von Testergebnissen.

Lesen Sie alle Anweisungen in diesem Benutzerhandbuch durch, bevor Sie beginnen.

Wenn Sie nach dem Lesen dieses Benutzerhandbuchs noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte [an \[NGS.support@agendia.com\]\(mailto:an.NGS.support@agendia.com\)](mailto:an.NGS.support@agendia.com), um Unterstützung zu erhalten.

Anforderungen an das System

ANFORDERUNGEN AN ADAPT-CE

ADAPT-CE ist ein sicheres Cloud-basiertes System, auf das über die unten aufgeführten Browser zugegriffen werden kann.

Browser	Unterstützte Version	Betriebssystem
Google Chrome	aktuellste stabile Version	Windows, Mac und Linux
Mozilla Firefox	aktuellste stabile Version	Windows, Mac und Linux

Zur ordnungsgemäßen Funktion von ADAPT-CE müssen Cookies im Browser aktiviert sein.

ANFORDERUNGEN AN DEN AGENDIA SERVICE CONNECTOR

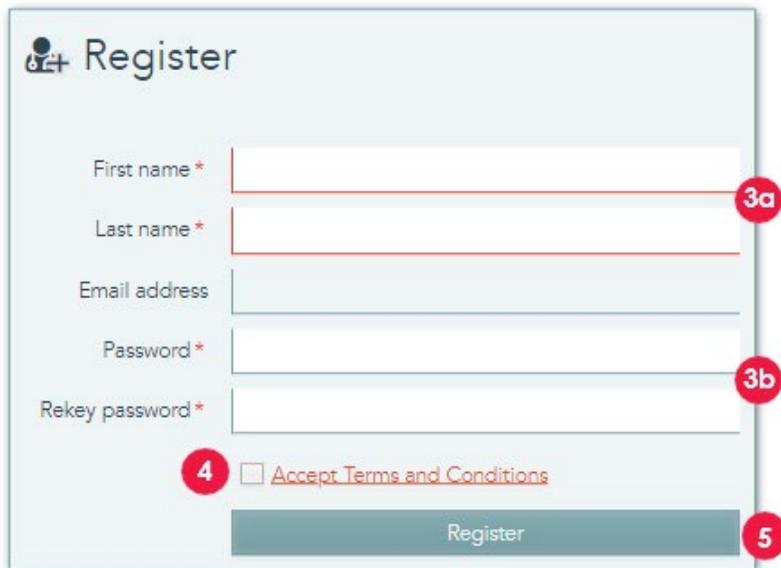
Der Agendia Service Connector ist ein Konnektor für sichere Dateiübertragung, der installiert werden muss, um Daten auf ADAPT-CE hochzuladen.

Der Agendia Service Connector kann in Windows-, Mac- und Linux-Umgebungen installiert werden.

Voraussetzungen für eine einwandfreie Funktion des Konnektors:

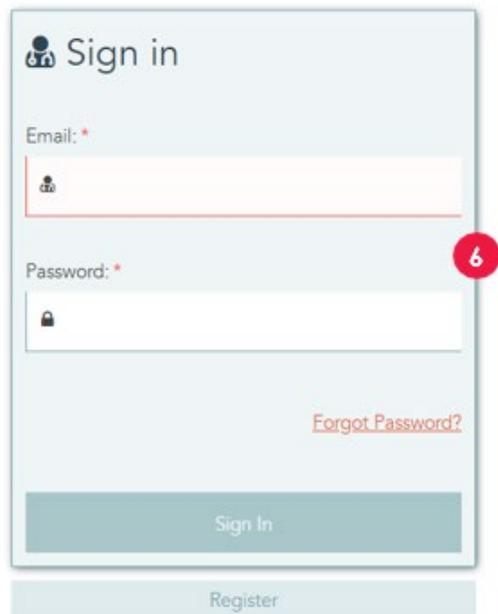
- Internetverbindung 1,5 Mbit/s oder schneller
- die ausgehenden Ports TCP443 (SSL) und TCP22 (SSH) sind in möglicherweise vorhandenen Firewalls geöffnet

⚠ ACHTUNG: Benutzer benötigen möglicherweise Administratorrechte auf ihrem Computer, um den Agendia Service Connector zu installieren und/oder Firewalls zu konfigurieren. Wenden Sie sich an die IT-Abteilung, um Unterstützung zu erhalten.



The Register form contains the following fields and elements:

- First name * (input field) - annotated with 3a
- Last name * (input field) - annotated with 3a
- Email address (input field)
- Password * (input field) - annotated with 3b
- Rekey password * (input field) - annotated with 3b
- [Accept Terms and Conditions](#) - annotated with 4
- Register button - annotated with 5



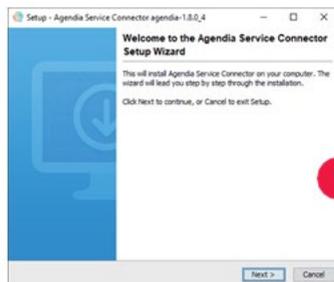
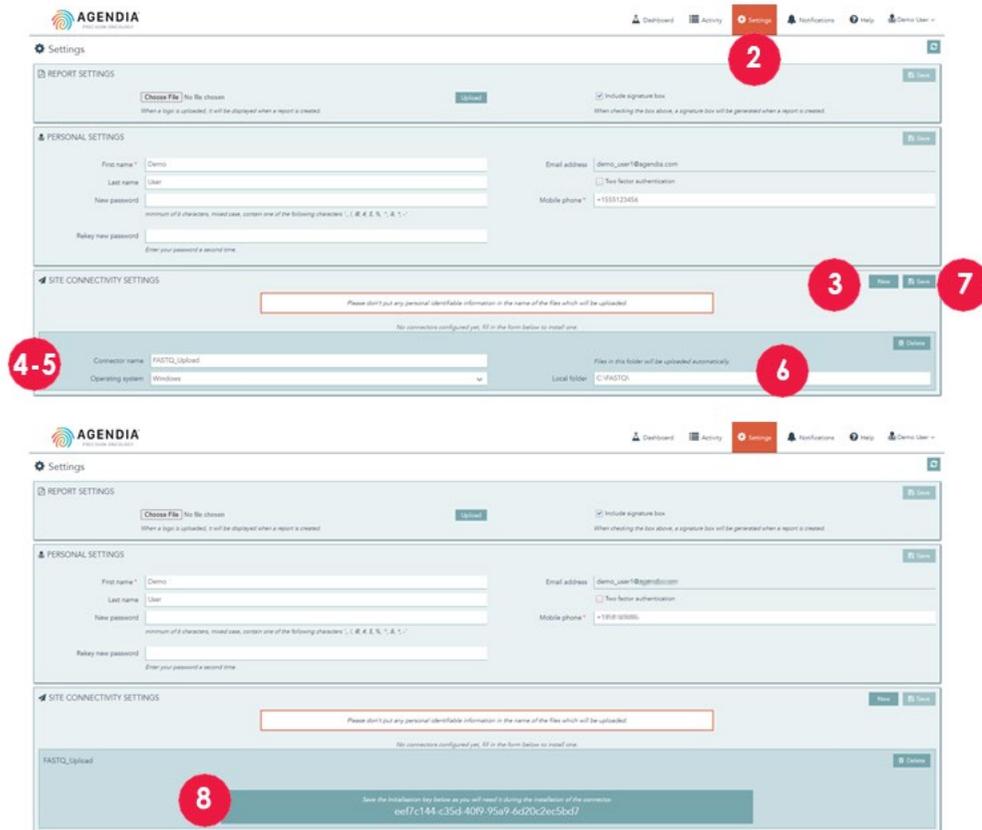
The Sign in form contains the following fields and elements:

- Email: * (input field) - annotated with 6
- Password: * (input field) - annotated with 6
- [Forgot Password?](#)
- Sign In button
- Register link

Ersteinrichtung

ERSTELLEN EINES ADAPT-CE-KONTOS

1. Von Illumina ICA wird eine automatische Registrierungs-E-Mail gesendet, die einen Link zum ADAPT-CE-Registrierungsportal enthält.
2. Öffnen Sie den Link in der E-Mail, um zum ADAPT-CE-Registrierungsportal zu gelangen.
3. Geben Sie die angeforderten Informationen ein:
 - a. Vorname (First Name) und Nachname (Last Name) für Ihr Konto
 - b. Um den Sicherheitsanforderungen zu entsprechen, muss das gewählte Kennwort mindestens eines der folgenden Zeichen enthalten: ! . @ # \$ % ^ & * -
4. Lesen Sie die Allgemeinen Geschäftsbedingungen und klicken Sie auf das Kontrollkästchen (Accept Terms and Conditions), um sie zu akzeptieren.
5. Sobald Sie auf „Register“ (Registrieren) klicken, wurden Ihre Kontodaten von ADAPT-CE registriert.
6. Nach Aktualisierung der Seite wird der Anmeldebildschirm angezeigt. Geben Sie Ihre Zugangsdaten ein, um auf Ihr neu registriertes Konto zuzugreifen.



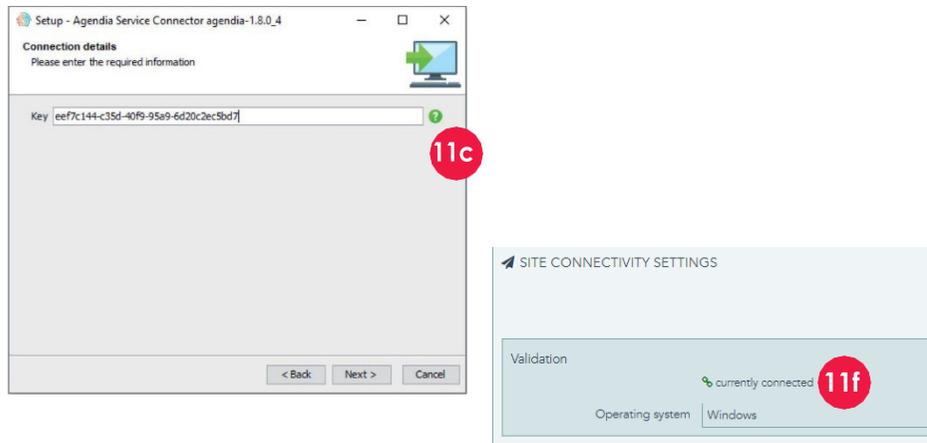
INSTALLATION DES AGENDIA SERVICE CONNECTOR

Um Daten auf ADAPT-CE hochzuladen, muss der Agendia Service Connector heruntergeladen und installiert werden, um ein sicheres und robustes Dateiübertragungsprotokoll zu gewährleisten.

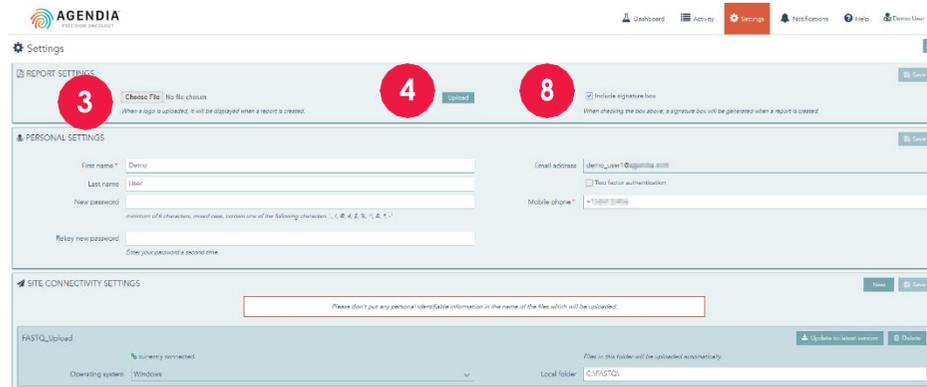
⚠️ ACHTUNG: Wenden Sie sich an Ihre IT-Abteilung, bevor Sie Software in Ihrer betrieblich genutzten IT-Umgebung installieren.

Darüber hinaus erfordert der ADAPT-CE-Konnektor, dass das Programm auf einem lokalen Laufwerk installiert und ausgeführt wird.

1. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> an Ihrem ADAPT-CE-Konto an.
 - a. Bei manchen Browsern müssen Sie zum Anmelden möglicherweise zweimal auf „Sign in“ (Anmelden) klicken.
2. Klicken Sie in der oberen Menüleiste von ADAPT-CE auf „Settings“ (Einstellungen).
3. Klicken Sie im Abschnitt „Site Connectivity Settings“ (Site-Konnektivitätseinstellungen) auf „New“ (Neu).
4. Geben Sie einen eindeutigen Namen für Ihren Konnektor ein. z. B. „[Site-Name] ADAPT-CE-Konnektor“.
5. Wählen Sie Ihr Betriebssystem aus der Dropdownliste aus (Windows, Mac oder Linux).
 - a. Wenn Sie das Betriebssystem Ihres Computers nicht kennen, wenden Sie sich an Ihre IT-Abteilung, um Unterstützung zu erhalten.
6. Geben Sie für den lokalen Ordner („Local folder“) den lokalen Verzeichnispfad für den Ordner an, der die relevanten FASTQ-Dateien enthält, die zur Analyse auf ADAPT-CE hochgeladen werden müssen.
 - a. Beispiel: „C:\ADAPT_Connector\FASTQ Uploads“
7. Klicken Sie auf „Save“ (Speichern), um die Einstellungen aufzuzeichnen.
8. ADAPT-CE zeigt jetzt einen Initialisierungsschlüssel an, der für die Installation unerlässlich ist. Kopieren Sie diesen Schlüssel an einen sicheren und wiederauffindbaren Ort, da Sie ihn im nächsten Installationsschritt benötigen.
9. ADAPT-CE öffnet dann ein Dialogfenster, in dem Sie das Installationsprogramm für den Agendia Service Connector speichern können.
10. Wählen Sie ein lokales Laufwerk auf Ihrem Computer aus und speichern Sie das Installationsprogramm des Agendia Service Connector.



11. Nachdem das Installationsprogramm des Service Connector heruntergeladen wurde, navigieren Sie zum Speicherort des gespeicherten Programms und initialisieren Sie das Installationsprogramm.
 - a. Folgen Sie den Anweisungen im Installationsprogramm und klicken Sie auf „Next“ (Weiter), wenn Sie dazu aufgefordert werden.
 - b. Wählen Sie das Installationsverzeichnis des lokalen Laufwerks aus.
 - c. Geben Sie den Initialisierungsschlüssel ein, der von ADAPT-CE aus Schritt 8 bereitgestellt wurde, oder fügen Sie ihn ein.
 - d. Die Installation wird jetzt gestartet.
 - e. Wenn die Installation abgeschlossen ist, klicken Sie auf „Finish“ (Fertig stellen), um das Installationsprogramm zu beenden.
 - f. Nach erfolgreicher Installation wird in den Site-Konnektivitätseinstellungen („Site Connectivity Settings“) der Status „currently connected“ (aktuell verbunden) angezeigt.
 - g. Der Agendia Service Connector ist jetzt bereit zur Verwendung.



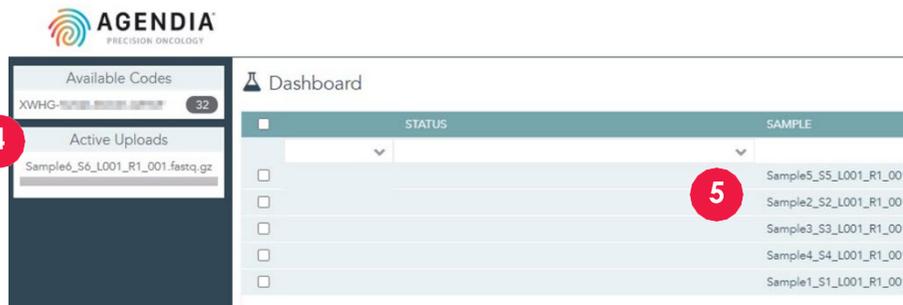
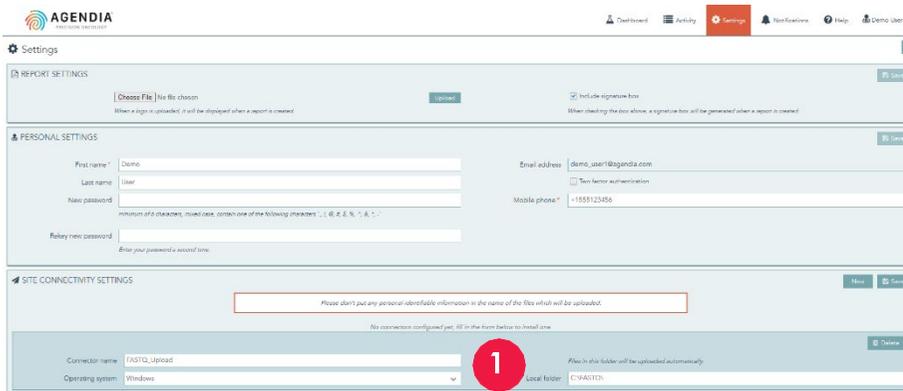
ANPASSEN DER ADAPT-CE-BERICHTE

Hinzufügen des Logos Ihrer Organisation zu Berichten

1. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> bei ADAPT-CE an.
2. Klicken Sie in der oberen Menüleiste auf „Settings“ (Einstellungen).
3. Klicken Sie im Abschnitt „Report Settings“ (Berichtseinstellungen) auf „Choose File“ (Datei auswählen) und navigieren Sie zum Speicherort Ihres Unternehmenslogos.
 - a. Die Logo-Datei muss im Format JPEG, GIF, BMP oder PNG vorliegen.
 - b. Die Logo-Datei darf nicht größer als 5 Megabyte sein.
4. Klicken Sie auf „Upload“ (Hochladen).
5. Sobald Ihr Logo hochgeladen wurde, wird es in jedem von Ihnen erstellte Bericht rechts oben angezeigt.

Hinzufügen des Felds „Authorized Signature“ (Autorisierte Signatur) zu technischen Berichten

6. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> bei ADAPT-CE an.
7. Klicken Sie in der oberen Menüleiste auf „Settings“ (Einstellungen).
8. Klicken Sie im Abschnitt „Report Settings“ (Berichtseinstellungen) auf das Kontrollkästchen „Include signature box“ (Signaturfeld einschließen). Das Signaturfeld erscheint im technischen Bericht unten links.



Verwendung von ADAPT-CE

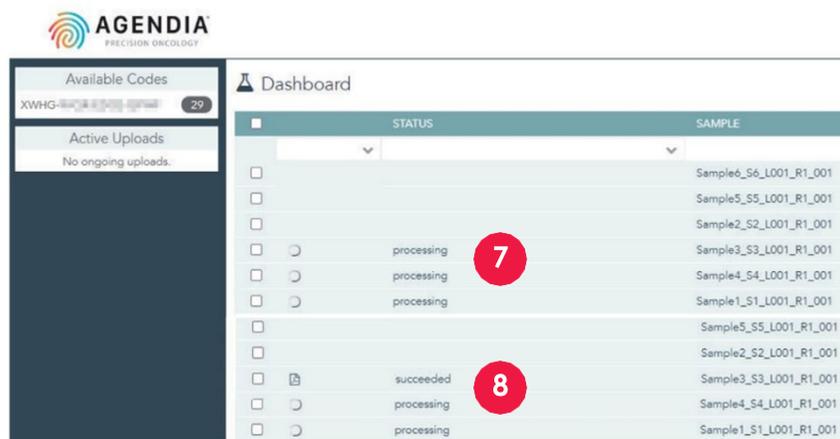
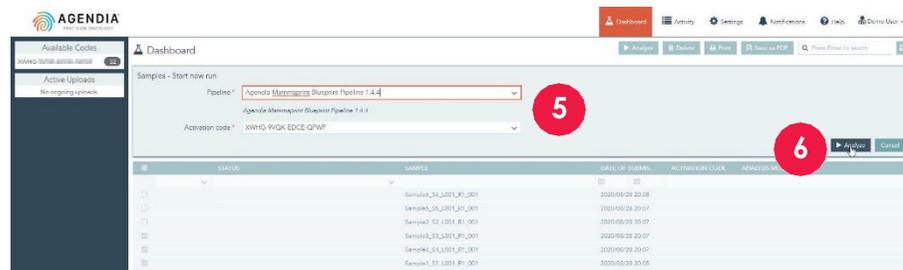
HOCHLADEN VON FASTQ-DATEIEN

⚠ ACHTUNG: Zur Sicherstellung der Privatsphäre Ihrer Patienten dürfen keine personenbezogenen Daten (persönlich identifizierbare Informationen, PII) in die Dateinamen Ihrer FASTQ-Dateien aufgenommen werden.

⚠ ACHTUNG: Die Dateinamen dürfen nur alphanumerische Zeichen (0–9, a–z, A–Z) und Unterstriche (_) enthalten. Die Dateierweiterung muss in Kleinbuchstaben „.fastq.gz“ sein. Beispiel: „AbC_123.fastq.gz“

⚠ ACHTUNG: Ändern Sie NICHT den Inhalt Ihrer FASTQ-Dateien. Andernfalls werden möglicherweise falsche Ergebnisse erstellt oder die Verarbeitung durch ADAPT-CE wird verhindert.

1. Wenn Sie bereit für den Upload sind, kopieren Sie die FASTQ-Dateien in das Verzeichnis, das Sie in Schritt 6 von „Installation des Agendia Service Connector“ angegeben haben.
 - a. Wenn Sie in Ihrem Dateibrowser keine Dateierweiterungen sehen, wenden Sie sich an Ihre IT-Abteilung, um Unterstützung zu erhalten.
2. Der Agendia Service Connector erkennt, wenn neue FASTQ-Dateien vorhanden sind, und lädt sie automatisch auf ADAPT-CE hoch.
3. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> bei ADAPT-CE an.
4. Laufende Uploads werden auf der Seite „Active Uploads“ (Aktive Uploads) in ADAPT-CE angezeigt.
5. Nach einem erfolgreichen Upload erscheint die FASTQ-Datei im Dashboard.
6. Nun können die FASTQ-Dateien analysiert werden, um Berichte zu erstellen.



Datenanalyse

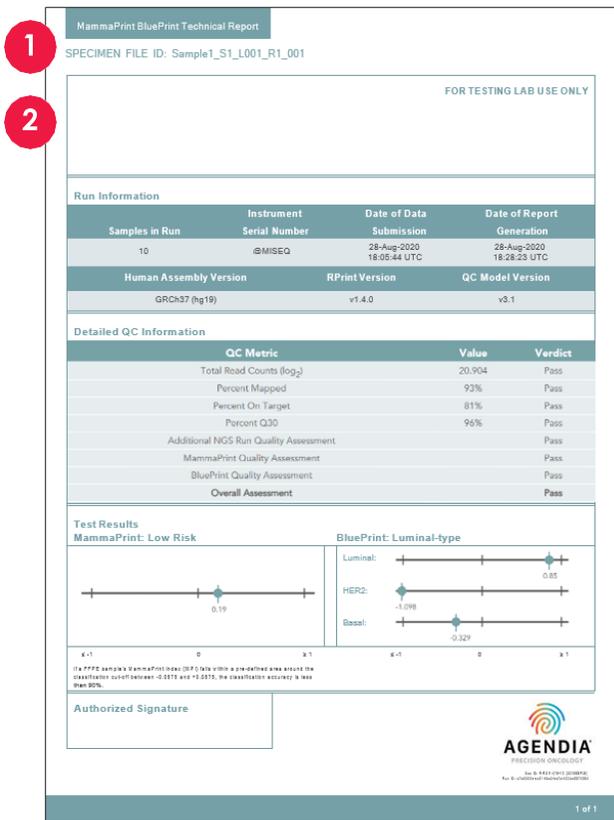
1. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> bei ADAPT-CE an.
2. Klicken Sie in der oberen Menüleiste auf „Dashboard“.
3. Wählen Sie die FASTQ-Dateien aus, die Sie analysieren möchten, indem Sie auf die entsprechenden Kontrollkästchen in derselben Zeile wie die Probe klicken.
4. Klicken Sie auf „Analyze“ (Analysieren).
5. Sie werden aufgefordert, die „Pipeline“ und den „Activation code“ (Aktivierungscode) einzugeben, um die Analyseeinstellungen einzurichten.

⚠ ACHTUNG: Stellen Sie sicher, dass die von Ihnen ausgewählten verfügbaren Codes genügend verbleibende Reaktionen für Ihre geplante Analyse aufweisen. Wenn Sie für Ihre geplante Analyse nicht genügend Reaktionen haben, müssen Sie Ihre Charge entsprechend den verbleibenden Kit-Codes aufteilen.

6. Nachdem Sie die Eingaben bestätigt haben, klicken Sie auf „Analyze“ (Analysieren), um die Analyse der FASTQ-Dateien zu starten.
7. Während der Datenanalyse wird im Statusfeld neben den entsprechenden FASTQ-Dateien „processing“ (Bearbeitung läuft) angezeigt.
8. Nach Abschluss der Datenanalyse wird im Statusfeld neben den entsprechenden FASTQ-Dateien „succeeded“ (erfolgreich) angezeigt.

Herunterladen von Berichten

1. Melden Sie sich unter <https://ica.illumina.com/ADAPT-CE> bei ADAPT-CE an.
2. Klicken Sie in der oberen Menüleiste auf „Dashboard“.
3. Ausdrucken von Berichten:
 - a. Klicken Sie auf das Kontrollkästchen neben den Dateien und klicken Sie auf „Print“ (Ausdrucken).
 - b. Ihre PDF-Reader-Software öffnet die ausgewählten Dateien.
 - c. Der technische Bericht und die Berichte zur Erläuterung der Ergebnisse können jetzt gedruckt werden.
4. Speichern von Berichten:
 - a. Klicken Sie auf das Kontrollkästchen neben den Dateien und klicken Sie auf „Save as PDF“ (Als PDF speichern).
 - b. Ihre PDF-Reader-Software öffnet die ausgewählten Dateien.
 - c. Speichern Sie die Berichte in einem Verzeichnis Ihrer Wahl.



1 SPECIMEN FILE ID: Sample1_S1_L001_R1_001

2 FOR TESTING LAB USE ONLY

Run Information

Samples in Run	Instrument	Date of Data	Date of Report
10	@MISEQ	28-Aug-2020 18:05:44 UTC	28-Aug-2020 18:28:23 UTC

Human Assembly Version	RPrint Version	QC Model Version
GRCh37 (hg19)	v1.4.0	v3.1

Detailed QC Information

QC Metric	Value	Verdict
Total Read Counts (log ₂)	20,904	Pass
Percent Mapped	93%	Pass
Percent On Target	81%	Pass
Percent Q30	96%	Pass
Additional NGS Run Quality Assessment		Pass
MammaPrint Quality Assessment		Pass
BluePrint Quality Assessment		Pass
Overall Assessment		Pass

Test Results
MammaPrint: Low Risk

BluePrint: Luminal-type

Luminal: 0.85

HER2: -1.098

Basal: -0.329

If a FFPE sample's MammaPrint (MP) data with a 20x-40x depth area across the quantifiable region between -0.2575 and +0.2575, the classification accuracy is less than 90%.

Authorized Signature

AGENDIA
PRECISION ONCOLOGY
A B. BRAUN COMPANY

1 of 1

ADAPT-CE-Berichte

ADAPT-CE erstellt zwei Berichte:

1. Technischer Bericht
2. Erläuterung der Ergebnisse

Der Einfachheit halber werden Berichte in einer einzelnen PDF-Datei zusammengefasst. Beispielberichte finden Sie auf unserer Website: www.agendia.com/diagnostic-products/resources.html.

Technischer Bericht

Der technische Bericht (Technical Report) enthält die folgenden Abschnitte:

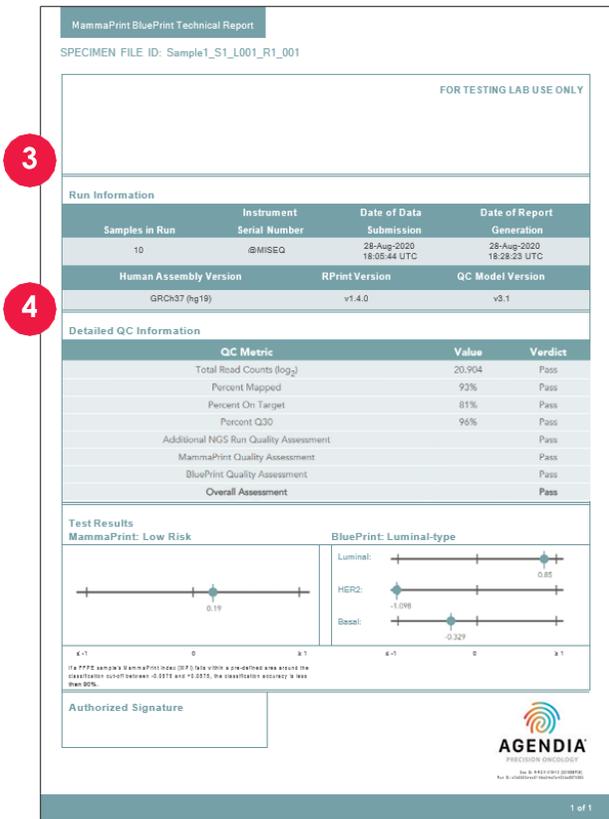
1. Probendatei-ID
2. Nur zur Verwendung im Testlabor
3. Informationen zum Analysedurchgang
4. Ausführliche Informationen zur Qualitätskontrolle
5. Testergebnis von MammaPrint
6. Testergebnis von BluePrint

1. PROBENDATEI-ID

⚠️ ACHTUNG: Es liegt im Verantwortungsbereich der Benutzer, dass alle hochgeladenen Dateien anonymisiert werden. Die Probendatei-ID („Specimen File ID“) ist der Name der FASTQ-Datei, die analysiert wurde, um den technischen Bericht („Technical Report“) zu erstellen. Nehmen Sie zur Sicherstellung der Privatsphäre Ihrer Patienten KEINE personenbezogenen Daten (persönlich identifizierbaren Informationen, PII) in den FASTQ-Dateinamen auf. ADAPT-CE unternimmt keinen Abgleich der Probendatei-ID mit anderen Informationen.

2. NUR ZUR VERWENDUNG IM TESTLABOR

In diesem Abschnitt kann das Labor nach dem Herunterladen des Dokuments dem Bericht zusätzliche Informationen hinzufügen.



3. INFORMATIONEN ZUM ANALYSEDURCHGANG

Dieser Abschnitt enthält Informationen über die von ADAPT-CE durchgeführte Analyse. Die folgende Tabelle enthält zusätzliche Informationen:

Informationen zum Analysedurchgang

Details

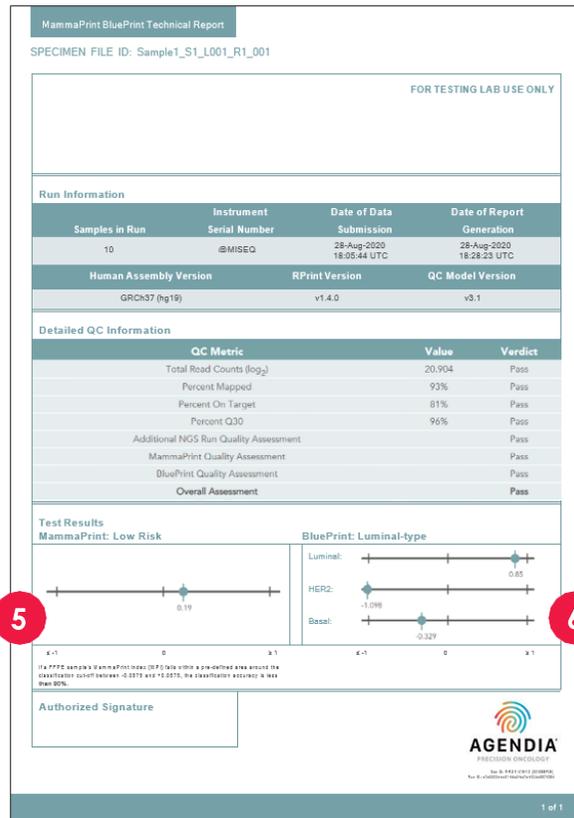
Samples in Run (Proben im Analysedurchgang)	Die Anzahl der Proben in einem Analysedurchgang
Instrument Serial Number (Seriennummer des Geräts)	Die Seriennummer des MiSeq- Geräts
Date of Data Submission (Datum der Datenübermittlung)	Datum, an dem FASTQ-Dateien erkannt und hochgeladen wurden
Date of Report Generation (Datum der Berichterstellung)	Datum, an dem die Berichte analysiert werden
Human Assembly-Version	Die Version des menschlichen Genoms, die zur Kartierung der NGS-Reads verwendet wurde.
RPrint Version	(RPrint-Version) Die Version der RPrint-Komponente von ADAPT-CE
QC Model Version (Modellversion der Qualitätskontrolle)	Die Version des Modells der Qualitätskontrolle in RPrint

4. AUSFÜHRLICHE INFORMATIONEN ZUR QUALITÄTSKONTROLLE

Dieser Abschnitt enthält verschiedene Kennzahlen zur Qualitätskontrolle in den Analyseergebnissen einer einzelnen Probe. Die Werte „Total Read Counts“ (Gesamtanzahl der Reads), „Percent Mapped“ (Prozent gemappt), „Percent On Target“ (Prozent im Ziel) und „Percent Q30“ (Prozent Q30) werden häufig bei der Analyse von RNA-Sequenzierungsdaten verwendet. Die anderen Metriken der Qualitätskontrolle sind Eigentum von Agendia und Teil der Algorithmuskomponente von ADAPT-CE.

Hinweis: Wenn eine der oben genannten Metriken der Qualitätskontrolle fehlschlägt:

- erhält die Gesamtbewertung Bewertung „Fail“ (Nicht erfolgreich)
- wird im Abschnitt „Test Results“ (Testergebnisse) die Meldung „Unable to provide result for this specimen“ (Für diese Probe konnte kein Ergebnis angegeben werden) angezeigt
- wird keine Erläuterung der Ergebnisse bereitgestellt



5. TESTERGEBNIS VON MAMMAPRINT

Das Ergebnis von MammaPrint wird als binäres Ergebnis entweder mit „Low Risk“ (Niedriges Risiko) oder „High Risk“ (Hohes Risiko) in Bezug auf das Rezidivrisiko bereitgestellt. Das prognostische Profil (Low Risk [Niedriges Risiko], High Risk [Hohes Risiko]) der Probe wird durch Berechnung des MammaPrint-Index (MPI) auf einer Skala von -1,000 bis +1,000 bestimmt.

- Ergebnisse mit hohem Risiko sind solche, die gleich oder unter 0,000 liegen
- Bei Ergebnissen mit niedrigem Risiko handelt es sich um Ergebnisse über 0,000

Wenn der MammaPrint-Index (MPI) in einen vordefinierten Bereich um den Klassifikationsgrenzwert zwischen -0,058 und +0,058 fällt, liegt die Klassifikationsgenauigkeit unter 90 %.

6. TESTERGEBNIS VON BLUEPRINT

Das Ergebnis von BluePrint wird als Luminal-type (Luminaler Typ), HER2-type (HER2-Typ) oder Basal-type (Basaler Typ) angegeben. Unter dem Ergebnis von BluePrint befinden sich grafische Skalen, die die BluePrint-Indizes angeben (einer für jeden der drei Subtypen), im Bereich von -1,000 bis +1,000.

- Der Subtyp mit dem höchsten Wert ist der dominante Subtyp und daher das Ergebnis von BluePrint. Bei mehreren dominanten Subtypen wird als Ergebnis Folgendes angezeigt: „Mixed subtype“ (Gemischter Subtyp).

Erläuterung der Ergebnisse

1 Explanation of Results: MammaPrint BluePrint
SPECIMEN FILE ID: Sample1_S1_L001_R1_001

LOW RISK LUMINAL-TYPE (A)

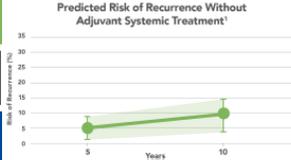
MammaPrint Risk of Recurrence Result:
LOW RISK

MammaPrint Index:
0.387
Low Risk Range: 0.001 - 1.000

Average 10-Year Risk of Recurrence if untreated:
10%

BluePrint Molecular Subtype Result:²
LUMINAL-TYPE

Predicted Risk of Recurrence Without Adjuvant Systemic Treatment¹



The integration of clinical risk assessment with MammaPrint results can help refine an individual's prognosis to help better guide the most appropriate treatment strategy. The percentage of patients without distant recurrence at 5 years (DMFS) shown in the diagrams below were observed in the MINDACT trial (clinical risk can be determined by utilizing the clinical risk algorithm on page 2).

Clinical Pathological Low Risk/MammaPrint Low Risk³

% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

5 Years Endocrine Therapy Alone (if applicable) **97.6%**

Clinical Pathological High Risk/MammaPrint Low Risk³

% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

Endocrine Therapy Alone **94.4%**

Endocrine Therapy + Chemotherapy **95.9%**

1.5% non-significant additional benefit of CT (p-value=0.22)⁴

A MammaPrint Low Risk result does not guarantee that cancer will not recur. A High Risk result does not guarantee that cancer will recur. Individual results may vary. MammaPrint results should be taken in the context of other relevant clinico-pathological factors and standard practices of medicine.

⁴A p-value is the likelihood of obtaining a statistical result by chance, assuming there is no difference between the treatments being investigated. The lower the p-value the less likely the result happened by chance, and the more likely the result can be attributed to the drug being tested.

AGENDIA
PRECISION ONCOLOGY

1 of 2

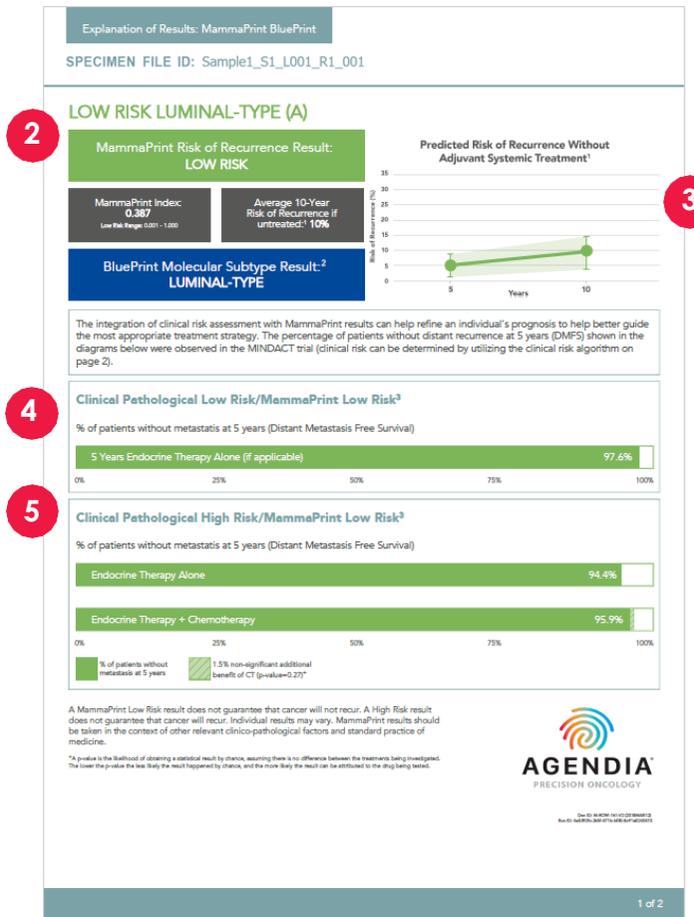
Der Bericht „Explanation of Results“ (Erläuterung der Ergebnisse) dient als Ergänzung zu den Ergebnissen des oben beschriebenen technischen Berichts. In diesem Bericht werden die Ergebnisse von MammaPrint und BluePrint im Zusammenhang mit veröffentlichten klinischen Daten erläutert.

Darüber hinaus unterstützt die Integration der klinischen Risikobewertung in MammaPrint die Festlegung einer angemessenen Herangehensweise an die Behandlung. Die Angaben zum Prozentsatz der Patienten ohne Fernrezidiv nach 5 Jahren (DMFS) in den Diagrammen in den Abschnitten 5 und 6 des Berichts „Explanation of Results“ (Erläuterung der Ergebnisse) stammt aus der MINDACT-Studie^{3,6}. Der Bericht „Explanation of Results“ (Erläuterung der Ergebnisse) ist ein zweiseitiges Dokument, das die folgenden wichtigen Abschnitte enthält:

1. Probendatei-ID
2. Zusammenfassung einzelner Testergebnisse
3. Vorhergesagtes Ergebnis ohne systemische Behandlung
4. Daten aus der MINDACT-Studie zur konkordanten Klassifizierung
5. Daten aus der MINDACT-Studie zur diskordanten Klassifizierung
6. Tabelle zur klinischen Risikobewertung
7. Ergebnisse der molekularen Subtypisierung mit BluePrint

1. PROBENDATEI-ID

⚠ ACHTUNG: Es liegt im Verantwortungsbereich der Benutzer, dass alle hochgeladenen Dateien anonymisiert werden. Die Probendatei-ID („Specimen File ID“) ist der Name der FASTQ-Datei, die analysiert wurde, um den technischen Bericht („Technical Report“) zu erstellen. Nehmen Sie zur Sicherstellung der Privatsphäre Ihrer Patienten KEINE personenbezogenen Daten (persönlich identifizierbaren Informationen, PII) in den FASTQ-Dateinamen auf. ADAPT-CE unternimmt keinen Abgleich der Probendatei-ID mit anderen Informationen.



2. ZUSAMMENFASSUNG EINZELNER TESTERGEBNISSE

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse von MammaPrint und BluePrint aus dem technischen Bericht zusammengefasst:

- MammaPrint Risk of Recurrence Result (MammaPrint-Ergebnis zum Rezidivrisiko)
- MammaPrint Index (MammaPrint-Index)
- Durchschnittliches 10-Jahres-Rezidivrisiko für lymphknotennegative (LN0) Patienten mit demselben Risikoergebnis, wenn sie keine endokrine Therapie oder Chemotherapie erhielten¹ (unbehandelt)
- BluePrint Molecular Subtype Result (BluePrint-Ergebnis des molekularen Subtyps)

3. VORHERGESAGTES ERGEBNIS OHNE SYSTEMISCHE BEHANDLUNG

In diesem Abschnitt ist das prognostizierte durchschnittliche Rezidivrisiko ohne adjuvante Behandlung nach 5 und 10 Jahren angegeben, wobei die 95 %-Konfidenzintervalle hellgrün schraffiert sind.

4. DATEN AUS DER MINDACT-STUDIE ZUR KONKORDANTEN KLASSIFIZIERUNG BEI SYSTEMISCHER BEHANDLUNG

In diesem Abschnitt ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasierung nach 5 Jahren (Endpunkt für das Überleben ohne Fernmetastasen) mit konkordanter Klassifizierung (Clinically High [Klinisch hoch] und MammaPrint High Risk [Hohes Risiko] oder Clinically Low [Klinisch niedrig] und MammaPrint Low Risk [Niedriges Risiko]) angegeben.

- Hier ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasen nach 5 Jahren für solche Patienten angegeben, bei denen nur eine endokrine Therapie durchgeführt wurde und für die ein Ergebnis „Clinically Low Risk“ (Klinisch niedrig) und „MammaPrint Low Risk“ (Niedriges Risiko) erhalten wurde³.
- Hier ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasen nach 5 Jahren für solche Patienten angegeben, bei denen eine endokrine Therapie und eine Chemotherapie durchgeführt wurde und für die das Ergebnis „Clinically High Risk“ (Klinisch hohes Risiko) und „MammaPrint High Risk“ (Hohes Risiko) erhalten wurde³.

5. DATEN AUS DER MINDACT-STUDIE ZUR DISKORDANTEN KLASSIFIZIERUNG

In diesem Abschnitt ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasierung nach 5 Jahren (Endpunkt für das Überleben ohne Fernmetastasen) mit diskordanter Klassifizierung (Clinically High [Klinisch hoch] und MammaPrint Low Risk [Niedriges Risiko] oder Clinically Low [Klinisch niedrig] und MammaPrint High Risk [MammaPrint hohes Risiko]) angegeben.

6

Explanation of Results

Clinical Risk Assessment in the MINDACT Trial³

ER Status	HER2 Status	Grade	Node Status	Tumor Size	Clinical Risk in MINDACT
ER positive	HER2 negative	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 2cm	Low
			1-3 positive nodes	≤ 2cm	Low
			1-3 positive nodes	2.1-5cm	High
		Moderately differentiated (Grade 2)	Node-negative	≤ 2cm	Low
			1-3 positive nodes	2.1-5cm	High
			1-3 positive nodes	Any size	High
	Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	Low	
		1-3 positive nodes	1.1-5cm	High	
		1-3 positive nodes	Any size	High	
	HER2 positive	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 2cm	High
			1-3 positive nodes	Any size	High
			1-3 positive nodes	Any size	High
Moderately differentiated (Grade 2)		Node-negative	≤ 1cm	Low	
		1-3 positive nodes	1.1-5cm	High	
		1-3 positive nodes	Any size	High	
ER negative	HER2 negative	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 2cm	High
			1-3 positive nodes	Any size	High
			1-3 positive nodes	Any size	High
	Moderately differentiated or poorly differentiated or undifferentiated (Grade 2/3)	Node-negative	≤ 1cm	Low	
		1-3 positive nodes	1.1-5cm	High	
		1-3 positive nodes	Any size	High	
HER2 positive	Well differentiated or Moderately differentiated (Grade 1/2)	Node-negative	≤ 1cm	Low	
		1-3 positive nodes	1.1-5cm	High	
		1-3 positive nodes	Any size	High	
Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	Low		
	1-3 positive nodes	1.1-5cm	High		
	Any	Any size	High		

7

Survival Stratified by Blueprint Molecular Tumor Subtyping²

Breast cancer is a heterogeneous disease and the grouping of breast cancers into distinct clinically-relevant subtypes enables more informed treatment decision-making. Blueprint is a functional molecular subtyping assay that classifies breast cancer into three distinct subtypes: Luminal-type, HER2-type and Basal-type by determining the mRNA levels of 80 genes that best discriminate among the following molecular subtypes: T.A.X.

Combining MammaPrint and Blueprint allows patients to be stratified into the following subgroups:

- Luminal-Type/MammaPrint Low Risk (Luminal A)
- Luminal-Type/MammaPrint High Risk (Luminal B)
- HER2-Type
- Basal-Type

Subtype	Chemosensitivity Relevance ²
Low Risk Luminal-Type (A)	Low likelihood of pathologic complete response (pCR) (5%)
High Risk Luminal-Type (B)	Improved pCR compared to Luminal A (10% vs 6%)
HER2-Type	pCR 47%
Basal-Type	pCR 37%

Distant Metastasis-Free Survival (DMFS) by Molecular Subtype

Survival rates according to stratification by Blueprint and MammaPrint after neoadjuvant chemotherapy.

Agenda's Explanation of Results Disclaimer:
The explanation of results is provided for general informational purposes and is not part of any official diagnostic report. Please refer to the official individual patient record for final results. This information (including without limitation, advice and recommendations) and services are neither medical nor healthcare advice for any individual problem nor a substitute for advice and services from a qualified healthcare provider familiar with the patient's medical history. All publication information can be found at www.agenda.com.

¹ Sparano, et al. J Clin Oncol 30: 2061-2067 (2012). ² Sparano, et al. Breast Cancer Res Treat 133: 1401-1500 (2012). ³ Cardoso, et al. N Engl J Med 2014; 370: 2095-2105. ⁴ Whoworth, et al. Ann Surg Oncol 2013; 20: 466-475. ⁵ Whoworth, et al. Ann Surg Oncol 2014; 21: 1021-1027.

2 of 2

- Hier ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasen nach 5 Jahren für Patienten angegeben, bei denen nur eine endokrine Therapie durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, die eine endokrine Therapie und eine Chemotherapie erhielten, für die in der Studie MINDACT ein Ergebnis „Clinically High Risk“ [Klinisch hohes Risiko] und „MammaPrint Low Risk“ [MammaPrint niedriges Risiko] erhalten wurde^{3,6}.
- Hier ist der Prozentsatz der Patienten ohne Metastasen nach 5 Jahren für Patienten angegeben, bei denen nur eine endokrine Therapie durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, die eine endokrine Therapie und eine Chemotherapie erhielten, für die in der Studie MINDACT ein Ergebnis „Clinically Low Risk“ [Klinisch niedriges Risiko] und „MammaPrint High Risk“ [MammaPrint hohes Risiko] erhalten wurde^{3,6}.

Hinweis: Es wurde keine Subanalyse einzelner molekularer Subtypen durchgeführt. Die Daten beziehen sich auf die randomisierte Kohorte, die alle molekularen Subtypen umfasst. Es liegen keine ausreichenden Belegdaten für eine alleinige endokrine Therapie von MammaPrint Low Risk Tumoren vom basalen Typ oder von MammaPrint Low Risk Tumoren vom Typ HER2 vor.

6. TABELLE ZUR KLINISCHEN RISIKOBEWERTUNG
Wie im Zusatzmaterial der MINDACT-Publikation (siehe Abbildung 12) erwähnt, kann diese Tabelle bei der Bestimmung der klinischen Risikoergebnisse helfen, wie sie in der MINDACT-Studie definiert wurden („Clinically High“ [Klinisch hoch] oder „Low Risk“ [Niedriges Risiko])^{3,6}. Die Klassifizierung des klinischen Risikos in MINDACT wurde mit der modifizierten Version von Adjuvant durchgeführt! Online (Version 8.0)^{3,6}.

7. ERGEBNISSE DER MOLEKULAREN SUBTYPISIERUNG MIT BLUEPRINT

Dieser Abschnitt enthält die Ergebnisse einer Studie zur Chemosensitivität von Patienten unter neoadjuvanter Behandlung basierend auf dem molekularen Subtyp^{2,4,5}.

Problembehandlung

- Die folgenden Punkte zur Problembehandlung beziehen sich auf Aspekte im Zusammenhang mit der Einrichtung und der Verwendung von ADAPT-CE.
- Eine weitere Liste mit Themen zur Problembehandlung finden Sie in der Registerkarte  **Help** oben rechts auf der ADAPT-CE Benutzeroberfläche.

Problem

Lösung

Kennwort für ADAPT-CE vergessen.	Gehen Sie zum Anmeldebildschirm (Login) von https://ica.illumina.com/ADAPT-CE . Klicken Sie auf den Link „Forgot password?“ (Kennwort vergessen?) und folgen Sie den Anweisungen. Wenn Sie sich weiterhin nicht anmelden können, wenden Sie sich an NGS.support@agendia.com , um weitere Unterstützung zu erhalten.
Probleme bei der Einrichtung des Agendia Service Connector.	Gehen Sie zum Abschnitt „Settings“ (Einstellungen) von ADAPT-CE und klicken Sie bei dem Connector, mit dem Sie Probleme haben, auf „Delete“ (Löschen). Stellen Sie sicher, dass ein lokaler Ordner auf dem Computer eingerichtet ist, und folgen Sie den Schritten, um einen weiteren Connector mit einem eindeutigen Namen zu installieren.
Dateien werden nicht über den Agendia Service Connector auf ADAPT-CE hochgeladen.	Gehen Sie zum Abschnitt „Settings“ (Einstellungen) von ADAPT-CE und stellen Sie sicher, dass der für den Agendia Service Connector aufgeführte „Local folder“ (Lokaler Ordner) mit dem Verzeichnis übereinstimmt, in dem sich die FASTQ-Dateien befinden.
Seiten in ADAPT-CE funktionieren nicht wie erwartet.	Klicken Sie auf die Schaltfläche „Refresh“ (Aktualisieren)  auf der Seite. Wenn das Problem weiterhin besteht, wenden Sie sich an NGS.support@agendia.com .
FASTQ-Dateien werden doppelt in ADAPT-CE angezeigt.	Achten Sie darauf, dass FASTQ-Dateien nur einmal hochgeladen werden, wenn der Agendia Secure Connector verwendet wird. Falls Duplikate hochgeladen werden, navigieren Sie zum Upload-Ordner für den Agendia Secure Connector, löschen Sie die Duplikate und laden Sie eine einzelne Datei erneut hoch.
Das Ergebnis einer Probe enthält nur einen technischen Bericht und kein Dokument mit der Erläuterung der Ergebnisse (Explanation of Results).	Überprüfen Sie das Urteil zur Gesamtbewertung. Wenn dort „Fail“ (Nicht erfolgreich) steht, wird kein Bericht für die Erläuterung der Ergebnisse (Explanation of Results) für die Probe generiert.
Probenberichte können nicht gespeichert oder gedruckt werden.	Stellen Sie sicher, dass im Statusfeld neben dem Beispiel auf der Seite „Dashboard“ „succeeded“ (erfolgreich) steht und dass ein PDF-Symbol  angezeigt wird.
FASTQ-Dateien bleiben unter „Active Uploads“ (Aktive Uploads) hängen, nachdem die FASTQ-Datei aus dem Konnektor gelöscht oder erfolgreich in das Dashboard hochgeladen wurde.	Klicken Sie unter „Active Uploads“ (Aktive Uploads) auf die Schaltfläche „Abort Data Transfer Functionality“ (Datenübertragungsfunktion abbrechen)  für die hängende FASTQ-Datei, die Sie entfernen möchten.

Diverses

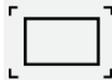
SICHERHEIT

Agendia verfügt über eine Datenschutzrichtlinie und Nutzungsbedingungen, die auf unserer Website unter www.agendia.com aufgerufen werden können, um Sie über die spezifischen Praktiken und Richtlinien zu informieren, die dazu beitragen, die Sicherheit und Vertraulichkeit der von Ihnen zur Verfügung gestellten personenbezogenen Daten zu gewährleisten.

Durch die Nutzung der Website bzw. den Zugriff darauf, einschließlich des Agendia Service Connector, oder durch die Übermittlung von Informationen über den Agendia Service Connector stimmen Sie den Bedingungen unserer Datenschutzrichtlinie und Nutzungsbedingungen zu. Wenn Sie mit den Bedingungen der Datenschutzrichtlinie und den Nutzungsbedingungen oder zukünftigen Bedingungen nicht einverstanden sind, rufen Sie die Website nicht (mehr) auf bzw. nutzen Sie sie nicht (weiter) und übermitteln Sie keine Informationen über den Agendia Service Connector. Ihre fortgesetzte Nutzung der Website und des Agendia Service Connector, auch nachdem wir möglicherweise Aktualisierungen unserer Datenschutzrichtlinie und Nutzungsbedingungen veröffentlicht haben, gilt als Ihre Zustimmung zu einer solchen Nutzung.

TIMEOUT UND SYMBOLE FÜR BROWSERSITZUNGEN

Aus Sicherheitsgründen beendet die Software nach 15 Minuten Inaktivität im Browser Ihre Sitzung automatisch und meldet Sie ab. Bevor Sie abgemeldet werden, wird eine Warnmeldung angezeigt, in der Sie die Möglichkeit haben, angemeldet zu bleiben.

Symbol	Name des Symbols	Beschreibung des Symbols
	Hersteller	Gibt den Hersteller des Medizinprodukts an, wie in den EU-Richtlinien 90/385/EWG, 93/42/EWG und 98/79/EG definiert.
	Achtung	Weist darauf hin, dass der Benutzer wichtige Hinweise wie Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die aus verschiedenen Gründen nicht auf dem Medizinprodukt selbst angebracht werden können, in der Gebrauchsanweisung nachlesen muss.
	In-vitro-Diagnostikum	Bezeichnet ein Medizinprodukt, das zur Verwendung als In-vitro-Diagnostikum vorgesehen ist.

Wenn Sie Fragen zu diesem Produkt haben, wenden Sie sich an NGS.Support@agendia.com oder kontaktieren Sie uns telefonisch unter +31 (0) 20 462 1510, Montag bis Freitag von 08:30 bis 17:00 Uhr (GMT/UTC +1).

Referenzen

1. Buyse, et al. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep 6.98(17): 1183-92
2. Glück S, et al. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jun;139(3):759-67
3. Cardoso, F et al. N. Engl J Med. 2016 Aug 25, 375 (8): 717-29
4. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol. (2017) 24:669–675
5. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol. 2014 Oct;21(10):3261-7
6. Piccart M, et al. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):476-488

Versionsnummer und Ausstellungsdatum

EM-002-v5 (2024 Oktober)



Agendia NV
Radarweg 60
1043 NT Amsterdam
Niederlande



© 2024 Agendia. Alle Rechte vorbehalten.

Agendia®, MammaPrint® und BluePrint® sind Marken von Agendia NV und/oder ihres verbundenen Unternehmens in den USA. Alle anderen Namen und sonstigen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber. Die Anweisungen in diesem Dokument sind von qualifiziertem und entsprechend geschultem Personal strikt zu befolgen, um die ordnungsgemäße und sichere Verwendung des hier beschriebenen Produkts zu gewährleisten.

DAS VERSÄUMNIS, ALLE HIERIN ENTHALTENEN ANWEISUNGEN VOLLSTÄNDIG ZU LESEN UND AUSDRÜCKLICH ZU BEFOLGEN, KANN ZU SCHÄDEN AM PRODUKT UND ZU VERLETZUNGEN VON PERSONEN, EINSCHLISSLICH BENUTZERN ODER ANDERER PERSONEN, FÜHREN. AGENDIA ÜBERNIMMT KEINE HAFTUNG, DIE SICH AUS DER UNSACHGEMÄSSEN VERWENDUNG DES HIER BESCHRIEBENEN PRODUKTS/DER HIER BESCHRIEBENEN PRODUKTE (EINSCHLISSLICH TEILEN DAVON ODER SOFTWARE) ERGIBT.