

Informed consent for endometrial biopsy and evaluation

DESCRIPTION, PURPOSE AND ADVANTAGES OF PERFORMING THE ANALYSIS

The Endometrial Receptivity Analysis (ERA) is a molecular diagnostic method that determines if the endometrium (the mucous lining inside the womb) is receptive after five full days of progesterone exposure, when the endometrium is prepared for embryo implantation. The test is based on simultaneously measuring, using *Next Generation Sequencing* (NGS), the expression profile of 248 genes of endometrial cells that have been previously identified as the transcriptomic signature of endometrial receptivity and a bioinformatics tool (predictor) that gives a diagnosis with a specific diagnostic probability.

Consequently, ERA helps determine if the endometrium is in optimal conditions for embryo implantation, allowing the embryo transfer to happen when it is ready, thereby increasing the chances of success of in-vitro fertilisation (IVF).

The Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis (EMMA) is a molecular test that evaluates the overall profile of bacteria present in the endometrium. This method is based on detecting bacterial DNA through NGS, which translates into different profiles that have been linked to the success of pregnancy. This test can be performed on an endometrial biopsy after five days of exposure to progesterone in a hormone replacement therapy (HRT) or between days 15-25 of the natural cycle. EMMA can be beneficial for any prospective mother, especially those with recurrent implantation failure, by analysing the microbial environment of the uterine cavity including the pathogens that cause Chronic Endometritis (CE). EMMA will recommend appropriate actions to restore the healthy physiological microbial environment of the uterus for embryo implantation. EMMA includes ALICE.

Analysis of Infectious Chronic Endometritis (ALICE) is a molecular test, performed by NGS, which detects the presence of pathogenic bacteria that most frequently cause chronic inflammation of the endometrium, known as CE. This disease has been linked to infertility and obstetric complications. Like EMMA, ALICE can be performed on an endometrial biopsy after five days of exposure to progesterone in an HRT cycle or between days 15-25 of the natural cycle. ALICE can be helpful in determining which pathogenic bacteria are present in the uterine cavity and which may be the cause of chronic inflammation of the uterine cavity. These results may help determine the most appropriate antibiotics to eliminate the pathogens causing the disease.

PROCEDURE, RISKS AND LIMITATIONS

These analyses require a biopsy from the endometrium, performed by inserting a very fine cannula through the vagina into the uterus, from which a small piece of endometrial tissue is taken. This small endometrial biopsy is enough to carry out the three procedures (ERA, EMMA and ALICE) simultaneously. You may feel some discomfort from the procedure, and may bleed a little after the biopsy, but it is a common process with no added risk.

To process the sample, the test request and consent form will need to be correctly completed and signed. If this is not the case, the analysis may be put on hold until the information required has been given to the laboratory.

Given the complexity of the genetic tests and the significant implications of the test results, the results obtained must be interpreted in conjunction with other clinical data, within the general context of a medical practice run by healthcare professionals. The result reports are strictly confidential.

The results of the test will be available in a maximum of 15 business days. A small percentage of samples may be delayed due to unforeseeable causes. Should this occur, the corresponding clinic will be notified.

ERA: The biopsy must be taken seven days after the LH surge (natural cycle), seven days after the hCG administration (natural hCG cycle) or after five full days of progesterone exposure in a HRT cycle. If the ERA analysis detects a displaced window of implantation, the result will recommend the optimal day/time for embryo transfer other than the one performed for the biopsy. In some cases, a second endometrial biopsy may be necessary and will be taken following the test result. In approximately 1% of cases, a non-informative diagnosis is obtained. In these cases, a new endometrial biopsy will be required. There is a small chance (less than 5%) that an sufficient quantity and/or quality of sample will not be obtained to make a diagnosis. In these cases, a new endometrial biopsy will be required.

EMMA/ALICE: The biopsy should be taken as close to the embryo transfer cycle as possible, as endometrial bacteria may fluctuate over time and in response to different factors (hormonal changes, hygiene habits, general changes in health, sexual intercourse, etc.). It is important to make sure that the patient has not taken standard antibiotics in the three months prior to taking the biopsy. If this cannot be avoided, it should be indicated in the request form for endometrial evaluation. The result may not allow a diagnosis to be established in some cases, this may occur because there is not enough DNA in the sample, not enough bacterial DNA, or because the sample has become contaminated during collection or transport. If this happens, a new endometrial biopsy will be required.

DATA PRIVACY, STORAGE AND SAMPLES USED FOR RESEARCH

Your privacy is a priority for the Igenomix Group ("Igenomix"). Your identity and all data referring to your personal information will be confidential and only Igenomix personnel will be permitted access to this information, along with the relevant authorities when required by the laws of the applicable jurisdiction. You will find further information on the Igenomix Privacy Policy, along with all your rights at www.igenomix.com, or this information may be provided to you upon request by sending an email to privacy@igenomix.com.

We would like to inform you that your personal data will only be processed to: (1) Fulfil the obligations arising from the provision of the services contracted by you; (2) Check and guarantee the quality of the services provided (internal audits, quality controls, laboratory validation studies); (3) For educational purposes, provided that it remains anonymous throughout and you cannot be identified during the analysis of the data, which will be removed from any publication; (4) For research purposes, scientific publications and presentations, provided that it remains anonymous throughout and you cannot be identified during the analysis of the data, which will be removed from any publication; (5) Personally address any doubts or suggestions made by the patient during the process and monitor the proper performance and resolution of the test, including the indefinite retention of your data, except where local laws of the applicable jurisdiction state otherwise; and (6) Contact you in the future to request an evaluation of the services received, send commercial communications (including 'cross-selling' and 'upselling') from associated companies, and also to invite you to participate in market research and the development of new products.

You also authorise your clinician to send us the information regarding the personalised embryo transfer associated with the result of this test, in order to complete the clinical follow-up of the endometrial evaluation.

You also declare that you understand and accept that you will not obtain, either now or in the future, any economic benefit for any research carried out, and that there is no intention to compensate you for the products developed from any research.

The sample will be analysed by Igenomix or an associated group selected by Igenomix on an international level. Igenomix reserves the right to carry out part or all of the analyses included in the test through Third Party Laboratories certified with recognised international quality standards, or failing this, they will be periodically assessed by Igenomix. Any results obtained in this way will be inspected by Igenomix and this circumstance will be indicated in the final report issued.

Title: ERA TRF + INFORMED CONSENT		Code/Version: SPA_L_F_ERA_002_EN_V2.1		Page 2/3
Author (Name): Alejandro Rincón; María Ruiz, Eva Gómez; Diana Valbuena, Javier Cagigas; Blai Cuallado	Authorized by (Name): Carlos Simón	Date of issue: 4/November/2019	Date of next review: 4/November/2020	

Pursuant to the laws on the Protection of Personal Data¹, the requesting party must have the patient's consent to perform the diagnostic tests requested and to process their data. You may, at any time, exercise your rights regarding access, rectification, opposition, deletion, automated decisions, limitation, portability, by sending an email to privacy@igenomix.com, providing proof of the requesting party's identity.

HAVING READ AND UNDERSTOOD THE FOREGOING, I AM AWARE OF:

The indications, procedure, success rate, risks and complications of the proposed treatment, as well as the financial cost of said test(s).

The fact that medical staff are at my disposal to expand on any aspect of the information that is not sufficiently clear to me.

I have understood the explanations given to me in clear and simple language, and the clinician who saw me allowed me to make comments, clarifying any issues I raised and informing me that I may freely withdraw my consent at any time.

I am satisfied with the information received and I freely submit to undergoing an endometrial biopsy at the assisted reproduction Centre/Clinic which I have attended. I also consent to the endometrial tissue sample being sent to Igenomix facilities for the purpose of carrying out the aforementioned test(s).

¹ For non-US patients: customers residing outside the United States under certain jurisdictions may at any time request to have their personal information deleted from our active databases, subject to the applicable laws and regulations in each jurisdiction. Although we can delete your personal information from our active databases, part or all of your personal information shall remain stored in back-up files for the purpose of complying with legal, regulatory or other requirements. Information that has already been coded and/or anonymised may not be recoverable or traceable for destruction, deletion or modification. If you wish to have your personal information removed from our active databases, please contact us at privacy@igenomix.com.

For patients applying for ERA, EMMA, and/or ALICE testing, please confirm that all information is understood. If so, write the date and your name and signature on the Japanese document.

ことができます。当社のアクティブデータベースから個人情報を削除しても、一部の個人情報については法的要求事項を遵守するためバックアップコピーに記録が残ります。すでにコード化または匿名化されている情報は、破棄、削除または修正のための復元や追跡ができない場合があります。当社のアクティブデータベースから個人情報を削除したい場合は、privacy@igenomix.com までご連絡ください。

臨床医承認			
私は、この申込書に記入したあらゆる情報が、私の知り得る限り正確なものであり、臨床的適応に関する私の専門家としての基準に基づいて ERA/EMMA/ALICEのいずれかひとつまたは複数の検査を本患者様が希望していることを保証します。私は、この検査について患者様に詳細な情報を提供し、インフォームドコンセントに関する法律に従って必要とされる適切な配慮を確実に行ったことを保証します。私はこの検査の限界について患者様に説明し、私の医学的判断に基づいてあらゆる質問に答えました。			
臨床医様署名 _____		日付 _____ / _____ / _____	
患者の同意			
この申込書に署名することにより、私は以下のことを認めます：私は適切な説明を受け、子宮内膜生検および子宮内膜検査のインフォームドコンセント用紙に記載された情報を読み、理解しました。			
患者様署名 _____		日付 _____ / _____ / _____	

Title: ERA-EMMA-ALICE Test Requisition and Consent Form		Code/Version: JAP_L_F_ERA_003_JP_V2.1		Page 2/2
Author (Name): Toshiaki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiaki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

your name and signature

Date
YYYY/MM/DD

子宮内膜生検および子宮内膜検査に関するインフォームドコンセント

方法：検査の内容と目的

ERA (子宮内膜着床能検査)は、子宮内膜が胚の着床に適した状態となる一般的な時期、すなわちプロゲステロン投与開始から約5日後の時点で、子宮内膜に着床能が認められるかどうかを判定する分子生物学的検査です。この検査方法は、子宮内膜組織における248個の遺伝子について次世代シーケンサー(NGS)を用いて実施する遺伝子発現プロファイル評価に基づくものです。この248個の遺伝子は着床能を調べるための因子であり、これまでに知られている子宮内膜着床能に関わる重要な因子を含んでいます。そのため、ERAは子宮内膜が胚移植に適した理想的な状態となる時期を判定するのに役立ち、子宮内膜にとって理想的な時期に胚移植を実施することを可能とします。結果として、体外受精(IVF)による妊娠成功率を高めることができます。

EMMA(子宮内膜マイクロバイオーム検査)は、子宮内膜に存在する細菌を網羅的に分析する検査です。この方法は、NGSを用いて細菌のDNAを調べることで、妊娠成功との関連が認められているさまざまな子宮内膜の細菌群を検出します。この検査は、プロゲステロン投与開始から5日後または自然周期15~25日目に採取された子宮内膜生検検体に対して実施することができます。

ALICE(感染性慢性子宮内膜炎検査)は、NGSを用いて、慢性子宮内膜炎と呼ばれる子宮内膜の慢性的な炎症の原因に特に関わりが深い細菌性病原体の有無を検出するものです。子宮内膜におけるこれら細菌性病原体は不妊および妊娠合併症に関係することがわかっています。この検査は、プロゲステロン投与開始から5日後または自然周期15~25日目に採取された子宮内膜生検検体に対して実施することができます。

手順、リスクおよび限界

上記の各検査を実施するには子宮内膜生検が必要です。この処置では、膈から子宮へ細い管を挿入し、子宮内膜から微小な円筒状の子宮内膜組織を採取します。この微小な組織は3つの検査(ERA、EMMA、ALICE)を実施するのに十分な量です。この処置ではある程度の不快感を伴うことがあり、生検後にわずかな出血がみられることがありますがこれは標準的な処置であり患者様にそれ以上のリスクをもたらすことはありません。検体を適切に検査するためには、検査申込書の各項目欄に適切に記入する必要があります。適切に記入されていない場合、その情報を弊社に提供頂くまで検査が延期されることがあります。検査完了後、検査の依頼医師またはクリニックへ結果を報告いたします。

ERA：本生検において5%以下の割合で、検査に必要な十分量や質の高い細胞を採取できないことがあります。その場合、再度の生検が必要となります。また1%以下の割合で、検査結果が有益ではないと判断されることがあります。この場合も、再度の生検が必要となります。

EMMA/ALICE：子宮内膜における細菌群は時間とともに、またその他の因子(ホルモンの変化、衛生習慣、健康状態、性活動など)に応じて変動することがあるため、可能な限り胚移植に近いサイクルで子宮内膜の検体を採取することが推奨されます。また、検体採取前の3カ月間は処方薬の抗生物質の使用を避けることが重要ですが、それが不可能な場合は、抗生物質の服用に関する情報を子宮内膜検査の申込書に記入頂く必要があります。場合により「診断なし(No-diagnosis)」との結果が出る場合がありますが、その原因は、細菌のDNA量がこの技術の検出限界未満であったとき、採取時すでに検体組織内で分解が進んでしまっていたとき、採取時または輸送中の検体汚染などが起こった場合が考えられます。このようなことが生じた場合、新たな生検が必要かどうかを評価します。

検体輸送中の紛失および破損に関してはその責任を負い兼ねます。

守秘義務

患者様の身元を確認できる情報および患者様の個人情報、法律に基づいて要求される場合を除き、保護されます。保健衛生当局は、患者様の医療記録を審査する目的でこれらの情報を閲覧することができます。その職務の一環として患者様の個人情報を閲覧する職員は、職業上の守秘義務を恒久的に課されます。この文書に記載されている個人情報は、Igenomixプライバシーポリシーに従い、要請された検査を実施し、患者のデータを分析するためには、申請者は、患者の同意を得る必要があります。このため、患者に提供される情報として、当社は、本同意書で収集されたデータが機密自動化ファイルに類することを患者にお伝えします。このファイルは、Igenomixプライバシーポリシーに従ってスペインの情報保護庁に順次登録されます。ファイルの所有者はアイジェノミクス本社(スペイン)であり、目的は本同意書に記載の検査を実施することにあります。患者は、上述の個人データ保護に関する法規の下で認められている連絡、修正、取消し、異議の申し立ての権利をいつでも行使することができます。その場合は、下記の連絡先へご連絡ください。

株式会社アイジェノミクス・ジャパン

東京都中央区日本橋人形町2丁目7-10 エル人形町5階 カスタマーサポート:03-6667-0456

私は、前頁に記載の情報を讀んだ上で、下記について説明を受けました

- この検査における適用、手順、成功の割合、リスク、合併症、検査費用
- 不明な点等がある場合は、医療関係者へ相談可能であること

私は、明確かつ簡潔に文書にて示された説明を受け、理解しました。また、担当医は、私たちが聞きたい全てに回答し、疑問は解決しました。私は、受け取った情報に納得しています。私は、生殖補助医療センター/不妊クリニックで、子宮内膜の生検を受けることと共に、採取された検体がアイジェノミクス社関連施設へ送られることに同意します。私は、自身の体外受精治療に生かされるように、ERA、EMMA、ALICE検査の結果が担当医に送られることを容認します。

ERA、EMMA、ALICE検査の同意における取り消し

ERA、EMMA、ALICE検査を実施する前であれば、患者様は本検査の同意を取り消すことが可能です。しかし、一度同意があった医療行為に関しましては、あとからお取消しのお申し出があった場合、すでに行われた医療行為(具体的にはホルモン調整等)につきましては同意があった上で行われたものといたします。

* 米国以外の患者様へ：米国の特定の区域以外に居住する患者様は、各区域の法律および法令に応じて、当社のアクティブデータベースから個人情報を削除することを随時要求することができます。当社のアクティブデータベースから個人情報を削除しても、一部の個人情報については法的要求事項を遵守するためバックアップコピーに記録が残ります。すでにコード化または匿名化されている情報は、破棄、削除または修正のための復元や追跡ができない場合があります。当社のアクティブデータベースから個人情報を削除したい場合は、privacy@igenomix.com までご連絡ください。

臨床医承認

私は、この申込書に記入したあらゆる情報が、私の知り得る限り正確なものであり、臨床的適応に関する私の専門家としての基準に基づいてERA/EMMA/ALICEのいずれかひとつまたは複数の検査を本患者様が希望していることを保証します。私は、この検査について患者様に詳細な情報を提供し、インフォームドコンセントに関する法律に従って必要とされる適切な配慮を確実に行ったことを保証します。私はこの検査の限界について患者様に説明し、私の医学的判断に基づいてあらゆる質問に答えました。

臨床医様署名

日付 YYYY / MM / DD

患者の同意

この申込書に署名することにより、私は以下のことを認めます：私は適切な説明を受け、子宮内膜生検および子宮内膜検査のインフォームドコンセント用紙に記載された情報を読み、理解しました。

患者様署名

日付 YYYY / MM / DD

Title: ERA-EMMA-ALICE Test Requisition and Consent Form		Code/Version: JAP_L_F_ERA_003_JP_V2.1		Page 2/2
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	