RegioneEmilia-Romagna

LETTERA INFORMATIVA PER IL MEDICO DI FAMIGLIA

Titolo dello studio: Studio di f**A**ttibilità di un nuovo **P**rogramma di scr**E**ening per le aneuploidie maggiori (trisomie 21, 18, 13) nella **R**egione **E**milia **R**omagna (SAPERER)

Centro proponente: Regione Emilia Romagna - AUSL Bologna
Responsabile dello studio: dott.ssa Rita Mancini

Caro Collega,
viene richiesto alla sua assistita Sig.ra _____
di partecipare allo studio di ricerca clinica riportato sopra, condotto presso la AUSL di Bologna, UOC Laboratorio Unico metropolitano con sede Ospedale Maggiore.

Il progetto si propone la valutazione delle modalità di introduzione nel percorso di diagnosi prenatale del Test Prenatale Non Invasivo (cosiddetta NIPT) per la determinazione del rischio di trisomia dei cromosomi 21 (sindrome di Down), 13 e 18 a confronto con il test combinato.
Il rischio di concepire un bambino con trisomia 21 (sindrome di Down), trisomia 18 e trisomia 13, che rappresentano la maggioranza delle anomalie cromosomiche evidenziate in epoca prenatale con amniocentesi o villocentesi (fino al 70%), aumenta con l'avanzare dell'età materna: per questa ragione a tutte le donne dai 35 anni in poi è offerta gratuitamente la possibilità di sottoporsi ad amniocentesi o a villocentesi per l'analisi dei cromosomi fetali.
A qualsiasi età è possibile inoltre sottoporsi a un test non invasivo di screening per la determinazione del rischio di sindrome di Down attraverso l'esecuzione del **test combinato** che viene eseguito a 11-13 settimane di gestazione ed è basato sulla misurazione ecografica della traslucenza nucale del feto e il dosaggio nel sangue materno della gonadotropina corionica (free beta hCG) e della proteina plasmatica associata alla gravidanza (PAPP-A)
Il test combinato ha una buona sensibilità e consente l'identificazione dell'85-90% delle gravidanze con feto affetto da sindrome di Down, ma presenta un tasso del 5-6% circa di risultati falsi positivi, ovvero che evidenziano un rischio aumentato anche quando non è presente la sindrome: in questi casi la mamma che decide di procedere all'esecuzione di una villocentesi o di un'amniocentesi lo fa inutilmente, risultando l'analisi dei cromosomi del feto del tutto normale. I risultati falsi positivi comportano quindi un aumento del ricorso a procedure di screening invasive non necessarie, causando preoccupazione ed ansia nella mamma e nella famiglia.

NIPT (Test Prenatale Non Invasivo per la ricerca del DNA fetale nel sangue materno)

La presenza di DNA fetale libero nel plasma materno ha permesso di sviluppare **T**est **P**renatali **N**on-**I**nvasivi (**NIPT**) basati su tecniche di genetica molecolare in grado di rilevare trisomie dei cromosomi 21 (sindrome di Down), 18 e 13 dopo la decima settimana di gestazione. Tale test è caratterizzato da una sensibilità molto elevata (99,5% per la trisomia 21 e 13, 88.9% per la trisomia 18) e da percentuali estremamente basse di risultati falsi positivi (meno dello 0,1%).
La Regione Emilia-Romagna ha quindi deciso di offrire alle gestanti residenti sul proprio territorio l'esecuzione del NIPT test per lo screening della trisomia dei cromosomi 21 (sindrome di Down), 13 e 18 al fine di ridurre il numero di falsi positivi (e di conseguenza i test prenatali invasivi) e di ridurre il numero di falsi negativi. Questa offerta è preceduta dal presente protocollo di studio volto a valutare le modalità di introduzione del test nella pratica clinica e verificare nella popolazione la performance diagnostica del NIPT rispetto al test combinato.

E' importante sapere che:
- Sia il test combinato che la NIPT sono test di screening e non sostituiscono la diagnosi invasiva.
- Attualmente il NIPT test viene offerto gratuitamente a tutte le donne residenti in Emilia Romagna che accedono al test combinato nell'ambito di un progetto pilota della durata di 9 mesi necessario per valutare le modalità di introduzione del nuovo test di screening nella fase successiva a tale periodo
- Il protocollo si concluderà al termine della gravidanza dell'ultimo soggetto arruolato.
- Il NIPT test richiede 2 provette di sangue materno prelevate in concomitanza del prelievo dei test biochimici previsti per il test combinato a partire dalla decima settimana sia in caso di gravidanze singole che gemellari bigemine, ottenute sia mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologhe ed eterologhe. In caso di gravidanze gemellari il risultato del test NIPT è unico per entrambi i gemelli, e di conseguenza non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. In presenza di risultato positivo il test non indica quale feto sia affetto.
- In alcuni casi, con una percentuale < 1%, il test NIPT potrebbe non produrre un risultato conclusivo ed il test dovrebbe essere ripetuto con un nuovo prelievo di sangue che verrà proposto alla donna.
- Nel caso in cui i test di screening eseguiti suggeriscano il rischio di una anomalia cromosomica (anche il referto del NIPT test verrà fornito al ginecologo di riferimento che effettuerà la consulenza post test), la donna viene inserita in un percorso di consulenza genetica per l'interpretazione dei risultati in seguito al quale potrà decidere se effettuare

successivi approfondimenti diagnostici attraverso tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi), per le quali saranno fornite ulteriori specifiche informazioni.

- Gli esiti delle gravidanze a basso rischio che non effettuano test invasivi di conferma potrebbero essere raccolti mediante contatto telefonico della donna da parte del data manager del protocollo incaricato alla raccolta dei dati necessari.
- In gravidanze iniziate come gemellari ma seguite da aborto di un feto, potrebbe essere presente nel sangue materno anche il DNA libero del feto abortito e questo potrebbe interferire sulla qualità dei risultati, determinando falsi positivi nel caso in cui il feto abortito presentasse una anomalia cromosomica. Se questa situazione è rilevata al momento dell'arruolamento è considerato criterio di esclusione.
- Il NIPT test non è in grado di evidenziare altre anomalie cromosomiche, microdelezioni, microduplicazioni, riarrangiamenti cromosomici bilanciati, mosaicisti cromosomici fetalie/o placentari, mutazioni puntiformi e la presenza di tutte le malattie genetiche diverse dalle trisomie 21, 18 e 13.
- Il NIPT test offerto non è utilizzabile per determinare il sesso del feto.
- Il test NIPT non è raccomandato in presenza di patologia neoplastica e nei casi di trapianto allogenico della gestante; è, inoltre, sconsigliato, in caso di immunoterapia, radioterapia ed immunotrasfusione eseguite nella donna in gravidanza entro i 3 mesi precedenti.
- Il partecipante può ritirarsi dallo studio in qualunque momento senza perdita di eventuali benefici. Tutto ciò che è stato acquisito prima del ritiro del consenso potrà essere utilizzato per il protocollo.
- Il campione biologico prelevato non utilizzato sarà conservato presso il laboratorio unico metropolitano per tutta la durata dello studio.

Cosa è necessario fare:

- fra la decima e la tredicesima settimana di gestazione le donne che chiedono di effettuare il test combinato possono effettuare anche il NIPT test effettuando un prelievo di sangue presso uno dei centri di raccolta che verranno loro indicati dai ginecologi pubblici e privati, i quali provvedono a informare le gestanti in merito a questo test di screening e a formulare la necessaria richiesta;
- il campione di sangue raccolto viene inviato al Laboratorio di riferimento regionale (LUM) per le necessarie analisi;
- alla gestante viene calendarizzata anche l'ecografia con misurazione della traslucenza nucale;
- I referti relativi al test combinato ed al test NIPT saranno resi disponibili informaticamente al Centro territoriale o ospedaliero inviante per la consegna alla donna in gravidanza solo successivamente all'inserimento del risultato del test combinato nel CRF .
- Nel caso di indisponibilità di collegamento informatico i referti saranno stampati ed inviati mediante PEC.
- Il risultato del test NIPT sarà utilizzato insieme al risultato del test combinato nella valutazione del rischio complessivo durante il counseling post test secondo le modalità già in atto per il test combinato. Nei casi di 1) test NIPT non conclusivo (anche dopo eventuale ripetizione del prelievo), 2) discrepanza tra risultati nel test combinato e test NIPT (es. basso rischio al test NIPT ed alto rischio al test combinato), 3) alto rischio, verrà data la possibilità di accedere alla diagnosi prenatale invasiva secondo le modalità del SSN (villocentesi o amniocentesi). In tali casi, al percorso di counselling post-test già esistente verrà affiancata la possibilità di richiedere una consulenza genetica.

OBIETTIVI DELLO STUDIO.

- Stabilire quanti test invasivi (villocentesi e amniocentesi) risulterebbero potenzialmente evitabili tramite inserimento del NIPT nel percorso di screening in sostituzione al test combinato.

Secondari:

- Valutare il numero di referti NIPT non informativi (no calls).
- Verifica della sensibilità, specificità e del potere predittivo nella popolazione di riferimento del NIPT rispetto ai dati del test combinato attualmente in uso.
- Valutare il valore aggiunto della traslucenza nucale.
- Valutare il TAT del NIPT e l'operabilità della tecnologia adottata all'interno del laboratorio.
- Validare l'infrastruttura organizzativa sul territorio esterno a quello di riferimento del laboratorio di esecuzione NIPT.

RISCHI E BENEFICI PER I SOGGETTI

I risultati del NIPT eseguito saranno restituiti al soggetto tramite il ginecologo che referta il test combinato e inseriti nella valutazione di counseling post test per la formulazione del rischio. Lo studio non genera rischio aggiuntivo al prelievo previsto per il test combinato. Tutte le donne riceveranno il supporto clinico pre e post test in accordo con le pratiche attuali previste alla presa in carico della gravidanza

Questo studio è condotto in accordo con i principi della dichiarazione di Helsinki e, dopo approvazione dei Comitati Etici della Regione Emilia Romagna.

Cogliamo l'occasione per ringraziarLa per la sua gentile collaborazione e porgerle i migliori saluti.

Gli sperimentatori.

Specialisti di Riferimento:
Per qualsiasi dubbio o quesito, di seguito vengono riportati i riferimenti attraverso i quali può prendere contatto con gli sperimentatori.
Nome e Cognome: Mancini Rita
Indirizzo: Ospedale Maggiore Bologna
Telefono: 0516478891
Nome e Cognome: Frazzoni Alessandra
Indirizzo Ospedale Maggiore Bologna
Telefono: 0516478000
Nome e Cognome: Sitta Barbara
Indirizzo: Ospedale Maggiore Bologna
Telefono: 051 6478000
Nome e Cognome: Cerreta Vincenzo
Indirizzo: Ospedale Maggiore Bologna
Telefono: 051 6478000

Definizioni:
NIPT: Test Prenatale Non Invasivo eseguito su DNA fetale libero (cell free) presente nel sangue materno
Test combinato: test di screening per la determinazione del rischio di trisomia 21 fetale, eseguito a 11-13 settimane di gestazione, basato sulla misurazione ecografica della traslucenza nucale del feto e il dosaggio nel sangue materno della frazione beta libera della gonadotropina corionica (free beta hCG) e della proteina plasmatica associata alla gravidanza (PAPP-A)
LUM: Laboratorio Unico Metropolitano Bologna