



Studio di fattibilità di un nuovo Programma di screening per le aneuploidie maggiori (trisomie 21, 18, 13) nella Regione Emilia Romagna (SAPERER)

Promotore: Regione Emilia Romagna

Responsabile locale dello Studio: Dott.ssa Giuseppina Comitini, S.C. di Ostetricia e Ginecologia

FOGLIO INFORMATIVO

Gentile Signora,

Le è stato chiesto di partecipare a questo studio, promosso dalla Regione Emilia Romagna, e condotto dalla AUSL di Bologna presso il Laboratorio Unico Metropolitan (LUM), in collaborazione con i centri dei percorsi nascita ed ambulatoriali territoriali ed ospedalieri di diagnostica prenatale della regione Emilia Romagna. La durata dello studio è di circa un anno (fino a fine agosto 2021).

Lo studio “Studio di fattibilità di un nuovo Programma di screening per le aneuploidie maggiori (trisomie 21, 18, 13) nella Regione Emilia Romagna (SAPERER)” ha carattere osservazionale e comporta un’indagine di laboratorio aggiuntiva sullo stesso prelievo di sangue che le verrà effettuato per esecuzione del bi-test (test combinato).

Lo studio si propone l’inserimento nel percorso di diagnosi prenatale non invasiva l’analisi del DNA fetale su sangue materno (NIPT) per la determinazione del rischio di trisomia (presenza di 3 cromosomi invece dei normali 2) dei cromosomi 21 (sindrome di Down), 18 (sindrome di Edwards) e 13 (sindrome di Patau). Nel corso del I trimestre di gravidanza il protocollo di studio vedrà l’inserimento del NIPT insieme al test combinato.

Il rischio di concepire un bambino con trisomia 21, trisomia 18 e trisomia 13, che rappresentano la maggioranza delle anomalie cromosomiche evidenziate in epoca prenatale con la diagnostica invasiva (amniocentesi o villocentesi), aumenta con l’avanzare dell’età materna.

Il **test combinato**, che viene eseguito tra 11° e 13⁺⁴esima settimana di gestazione, è un test non invasivo di screening, per un ricalcolo del rischio di trisomia 21, trisomia 18 e trisomia 13. E’ basato sul dosaggio di 2 proteine placentari su sangue materno (gonadotropina corionica, free beta hCG; proteina plasmatica associata alla gravidanza, PAPP-A) con prelievo effettuato tra la 10° e la 12°esima settimana, e sulla misurazione ecografica della translucenza nucale fetale (11⁺³-13⁺⁴

settimane). Tale test viene offerto gratuitamente in Regione Emilia Romagna. Il test combinato ha una buona sensibilità ed alta specificità (consente per esempio l'identificazione dell'85-90% delle gravidanze con feto affetto da sindrome di Down), ma presenta un tasso del 5% circa di risultati falsi positivi, ovvero che evidenziano un rischio aumentato anche quando non è presente la sindrome. I risultati falsi positivi comportano quindi un aumento del ricorso a procedure di screening invasive non necessarie, causando preoccupazione ed ansia nella donna e nella famiglia. La presenza di DNA fetale libero nel plasma materno (cffDNA) ha permesso di sviluppare **Test Prenatali Non-Invasivi (NIPT)**, basati su tecniche di genetica molecolare in grado di rilevare anomalie cromosomiche già dalla decima settimana di gestazione. Il NIPT utilizzato in questo protocollo di studio è caratterizzato da una sensibilità molto elevata (99% per le trisomie 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 per lo screening della trisomia dei cromosomi 21, 13 e 18. Lo scopo dello studio è di valutare la riduzione del numero di procedure invasive correlate all'utilizzo del NIPT in affiancamento all'attuale test combinato nel percorso decisionale dello screening. Ciò permetterà di utilizzare nel futuro un test con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che permetta di ridurre il numero di falsi positivi (e di conseguenza di test prenatali invasivi) e di ridurre il numero di falsi negativi (e di conseguenza il numero di gravidanze portate a termine con la nascita di bambini con trisomia 21, trisomia 13 o trisomia 18).

Lo studio è rivolto a: donne in gravidanza residenti nella regione Emilia Romagna che accedono al test combinato presso i consultori regionali ed i centri di diagnosi prenatale ospedalieri e che esprimono il consenso a partecipare. Sono criteri di esclusione: donne con età inferiore ai 18 anni e/o incapaci di fornire un consenso, gravidanze con un numero di gemelli superiore a due, evidenza certa di iniziale gemellarità, con successiva scomparsa di uno dei gemelli (vanishing twin), mosaicismi cromosomici (cioè la coesistenza di linee cellulari con diverso cariotipo) materni noti presenti nella madre e coinvolgenti i cromosomi soggetti ad indagine, presenza di neoplasia nella donna in gravidanza, pregresso trapianto allogenico (da donatore) nella donna in gravidanza, immunoterapia, radioterapia o emotrasfusione eseguite nella donna in gravidanza entro i 3 mesi precedenti.

Lei può decidere in piena autonomia se partecipare a questo Studio; può anche discuterne con il Suo ginecologo, il Suo medico di famiglia o con altre persone. Se qualcosa non Le è chiaro, è libera di chiedere tutte le informazioni necessarie al Medico che Le ha proposto questo Studio ed i cui riferimenti sono in calce a questa informativa.

Può inoltre ottenere informazioni aggiuntive nel video reso disponibile dalla Regione Emilia Romagna all'indirizzo <https://www.youtube.com/watch?v=ZMHJ4tMmKxo&feature=youtu.be>.

Se decidesse di partecipare, il Medico le chiederà di sottoscrivere un Modulo per confermare che ha letto e capito tutti gli aspetti dello Studio e che desidera parteciparvi.

Lei riceverà una copia del modulo firmato.

Cosa accadrà se decido di partecipare?

Se decide di partecipare, verrà sottoposta al prelievo di sangue ed all'ecografia previsti per il test combinato, come secondo normale pratica clinica. Nell'ambito del prelievo di sangue periferico effettuato per il test combinato, Le verrà prelevato sangue aggiuntivo corrispondente a 2 provette (circa 20 ml totali). Il campione di sangue raccolto per NIPT verrà inviato al settore di Biologia Molecolare e Citogenetica del Laboratorio di riferimento regionale (LUM) presso l'Azienda USL di Bologna, dove viene eseguito l'esame. Un'aliquota verrà congelata a -20°C per eventuali ripetizioni pre-refertazione. I campioni di sangue saranno analizzati entro 48 ore dalla consegna e refertati entro 5 giorni. Dal prelievo di sangue effettuato alla gestante verrà estratto il DNA circolante fetale (cffDNA), che verrà successivamente marcato con sostanze fluorescenti (fluorofori) specifiche per i singoli cromosomi da analizzare. Una macchina effettuerà la lettura dei cromosomi marcati permettendo un conteggio. Dalla conta sarà possibile definire se i cromosomi 13, 18 e 21 sono presenti in numero normale od alterato. Nell'1-2% dei casi l'analisi può risultare non conclusiva, con impossibilità ad emettere un referto. In tal caso Le verrà proposto di sottoporsi ad un nuovo prelievo di sangue.

Il risultato del NIPT verrà fornito al Centro inviante solo una volta concluso il test combinato. I risultati del NIPT e del test combinato saranno utilizzati nella valutazione del rischio complessivo durante il counselling post-test con il Ginecologo, secondo le modalità in atto per il test combinato. Nei casi di: 1) NIPT non conclusivo anche dopo il II prelievo, 2) discrepanza tra risultati del test combinato e del NIPT (es. basso rischio al NIPT ed alto rischio al test combinato), 3) alto rischio, Le verrà data la possibilità di accedere alla diagnosi prenatale invasiva, villocentesi od amniocentesi, secondo le modalità previste dal SSN. In questi 3 casi, al percorso già esistente di counselling post-test con il Ginecologo, verrà aggiunta la consulenza genetica. I risultati ottenuti con il NIPT saranno confrontati con il risultato di eventuali test invasivi eseguiti e/o con l'esito della gravidanza e la performance diagnostica rilevata del NIPT per le trisomie 13, 18 e 21 verrà comparata a quella del test combinato.

Le aliquote di campioni congelati saranno conservati fino alla conclusione dello studio. Dopo tale termine saranno smaltite secondo la normativa vigente.

È importante sapere che:

- sia il test combinato che il NIPT sono test di screening e non sostituiscono la diagnosi invasiva;
- il NIPT può essere eseguito 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 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;
- il NIPT non è in grado di evidenziare altre anomalie cromosomiche, microdelezioni (cioè perdita di materiale cromosomico), microduplicazioni (cioè aggiunta di materiale cromosomico), riarrangiamenti cromosomici bilanciati, mosaicismi cromosomici fetali e/o

placentari, mutazioni puntiformi a carico di geni e la presenza di tutte le malattie genetiche diverse dalle trisomie 21, 18 e 13;

- il NIPT offerto non è utilizzabile per determinare il sesso del feto.

La partecipazione allo studio non le comporta alcun costo aggiuntivo.

Cosa accadrà se decido di non partecipare?

Se decidesse di non partecipare allo studio non ci sarà alcuna conseguenza sulla qualità dell'assistenza che riceverà. Potrà avere accesso, se lo desidera, al test combinato previsto dal SSN.

Potrò uscire dall'indagine in qualsiasi momento?

Lei ha facoltà di interrompere la Sua partecipazione allo Studio in qualsiasi momento, senza alcuna conseguenza. Non verranno raccolti ulteriori dati, salvo l'eventuale utilizzo di quelli già raccolti, ai fini di non alterare i risultati della ricerca.

Quali benefici potrò ottenere?

La partecipazione a questa indagine osservazionale non comporta benefici diretti alla Sua persona. Partecipando a questo Studio Lei contribuirà a migliorare le nostre conoscenze in merito al possibile utilizzo in futuro di una nuova metodica di diagnosi prenatale non invasiva con il SSN.

Quali sono i rischi?

Non ci sono rischi specifici associati alla partecipazione a questo Studio. Non è previsto l'uso di nessun farmaco sperimentale. Sarà comunque informata tempestivamente qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la Sua volontà di continuare la partecipazione.

I miei dati resteranno anonimi?

Tutte le informazioni connesse alla Sua partecipazione al presente Studio saranno trattate in modo strettamente riservato in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica (D.Lgs. 211/2003), nonché a quelle relative alla protezione e al trattamento dei dati personali, ai sensi del Regolamento Europeo n. 679/2016, c.d. GDPR, e della normativa italiana attualmente in vigore in materia di Privacy.

I suoi dati personali compariranno nell'ambito degli esami correlati al test combinato ed al NIPT (provette e software per l'ecografia), mentre verranno associati ad un codice alfanumerico, dal quale sarà impossibile risalire alla sua identità, durante la valutazione statistica strettamente correlata allo studio. In questa seconda parte, solo il medico sperimentatore potrà collegare il codice al Suo nominativo.

Il Medico Specialista che La seguirà nello Studio, gli incaricati addetti al monitoraggio dello studio e le Autorità Regolatorie potranno avere accesso ai Suoi dati personali, nel rispetto e con le limitazioni previste dal Regolamento Europeo n. 679/2016 e dalle Linee Guida del Garante per la protezione dei dati personali (delibera n. 52 del 24/07/2008 e successive modifiche e integrazioni).

Il personale addetto allo Studio è comunque obbligato a mantenere, in ogni caso, la riservatezza di tali informazioni.

Le chiediamo di fare riferimento alla Nota Informativa al trattamento dei dati personali, che Le verrà consegnata insieme al presente Foglio Informativo, per prendere piena visione dei Suoi diritti in materia.

Copertura Assicurativa

Lo studio è coperto dal Programma regionale per la prevenzione degli eventi avversi e gestione diretta dei sinistri derivanti da responsabilità civile nelle aziende sanitarie, di cui alla Deliberazione di Giunta Regionale n. 1565 del 24.09.2018, in attuazione della Legge regionale n. 7 novembre 2012, n. 13.

Come verranno utilizzati i risultati dell'indagine?

Tutti i suoi dati saranno raccolti dal Medico, nessuno ad eccezione dei soggetti autorizzati, potrà risalire alla Sua identità.

I risultati di questo Studio potrebbero essere divulgati e/o pubblicati su una rivista scientifica. La Sua identità non sarà mai resa nota.

Chi posso contattare per ulteriori informazioni?

Per eventuali domande o se desidera ulteriori informazioni, non esiti a rivolgersi al Medico specialista responsabile dello studio Dott.ssa Comitini Giuseppina, e/o che le ha proposto la partecipazione a questo Studio osservazionale.

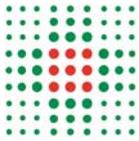
Dr.ssa Comitini Giuseppina

Tel.: 0522/296462

E-mail: giuseppina.comitini@ausl.re.it

Le ricordiamo che, al termine dello studio, potrà chiedere allo sperimentatore di prendere visione dei risultati dell'indagine effettuata grazie al Suo contributo.

Questo studio e la relativa documentazione sono stati approvati dal C.E. Area Vasta Emilia Nord.



Modulo di Consenso

Studio di fattibilità di un nuovo Programma di screening per le aneuploidie maggiori (trisomie 21, 18, 13) nella Regione Emilia Romagna (SAPERER)

Io sottoscritta _____

Nata a _____ il _____ dichiaro di aver ricevuto dal dottor..... in data spiegazioni esaurienti in merito alla richiesta di partecipazione allo studio in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata consegnata in data

A seguito di quanto appreso, dichiaro:

- Di essere stata informata sugli scopi, le procedure, la durata di questo studio, sui possibili vantaggi ed inconvenienti e accetto di partecipare a questo studio promosso dalla Regione Emilia Romagna
- Che mi è stato fornito un riassunto delle informazioni relative alle caratteristiche dello studio, di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver potuto porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto in merito risposte soddisfacenti.
- Di essere al corrente che sono libera di rifiutarmi di partecipare allo studio e che posso ritirare il mio consenso in qualsiasi momento della durata dello studio.
- Che la mia adesione allo studio è completamente volontaria
- Di essere stata informata ed acconsento che i miei dati vengano messi a disposizione non solo dei responsabili dello studio e dei loro delegati, ma anche delle Autorità Sanitarie nazionali ed internazionali, del Comitato Etico, qualora venissero richiesti; e sono stata altresì informata che i miei dati potranno essere oggetto di comunicazione a congressi scientifici nazionali ed internazionali o di pubblicazione per motivi scientifici su riviste mediche nazionali ed internazionali, ma che in ogni caso la mia identità sarà protetta da riservatezza (i dati cioè saranno utilizzati sempre in forma ANONIMA e AGGREGATA).
- Sono stata inoltre informata del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico
- Di Acconsentire Non acconsentire a che sia informato il mio MMG
- Che mi è stata data una copia di questo consenso da trattenere.

Sottoscrivendo tale modulo acconsento a partecipare al su indicato studio.

Nome e Cognome della Paziente

Data

Firma della Paziente.....

Nome e Cognome del Medico.....

Data.....

Firma del Medico.....