

INFORMATIVA PER SCREENING NON INVASIVO SU DNA CIRCOLANTE NEL SANGUE MATERNO PER L'INDAGINE DELLE TRISOMIE 21,18,13, ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI SESSUALI, SESSO FETALE E MICRODELEZIONI 22q11.2 (Harmony Prenatal Test CE-IVD)
 Modulo MSQ 5.3 Rev.14 del 19.02.2021

SCOPO DEL TEST

Il test oggetto di questo consenso permette di valutare il rischio nel concepito per trisomie 13,18,21, nonché l'analisi opzionale del sesso del feto, della valutazione del rischio delle aneuploidie dei cromosomi sessuali (X,Y) e delle microdelezioni 22q11.2 attraverso la quantificazione del DNA libero circolante nel plasma materno. Il test Harmony può essere eseguito in gravidanze a partire da almeno 10+0 settimane di gestazione, singole o gemellari (non più di 2 gemelli), anche ottenute mediante tecniche di fecondazione assistita eterologa.

PRESTAZIONI E LIMITI DI HARMONY PRENATAL TEST (CE-IVD)

- Quantifica accuratamente la frazione fetale in ogni campione**, integrandola nell'algoritmo per il calcolo del rischio e la riporta nel referto.
- Le performance cliniche prospettiche** in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (95%CI) del test eseguito presso il laboratorio TOMA calcolati non considerando tutti i casi senza follow-up sono i seguenti (audit Dicembre 2020):

Anomalia Cromosomica	Sensibilità (%) (95%CI)	Specificità (%) (95%CI)	VPP (%) (95%CI)
Trisomia 21	99.17 (95.44-99.98)	99.99 (99.97-100)	97.5 (92.75-99.19)
Trisomia 18	100 (75.29-100)	99.99 (99.97-100)	86.7 (61.91-96.29)
Trisomia 13	100 (54.07-100)	99.95 (99.92-99.98)	31.6 (21.14-44.28)
Monosomia X	100 (15.81-100)	99.98 (99.96-99.99)	28.6 (14.27-49.00)
47,XXX	100 (54.07-100)	99.97 (99.94-99.99)	46.2 (29.01-64.26)
47,XXY	100 (71.51-100)	99.98 (99.95-99.99)	64.7 (45.17-80.32)
47,XYY	100 (54.07- 100)	100 (99.99-100)	100 (60.97-100)
22q11.2DS	69.6 (55.2-80.9)*	99.73 (99.22-99.91)*	10 (6.55-14.98)
Sesso fetale	Accuratezza (%): 99.99 (99.97-100) (singole) e 100 (99.41-100) (gemellari)*		

*Kagan et al, *Fetal Diagnosis and Therapy* 2020; *Studio clinico multicentrico (Bevilacqua et al, 2021): valore medio per microdelezioni di varie taglie (da 1.25 a 3.15 Mb); *basato sui casi discordanti segnalati all'ecografia o alla nascita dal clinico/genitori.

Le prestazioni del test eseguito presso il laboratorio TOMA sono sovrapponibili a quelle riportate nei lavori scientifici. Gli intervalli di confidenza ampi sono dovuti alla bassa numerosità conseguente alla rarità delle condizioni nella popolazione indagata. Nelle gravidanze gemellari, a causa della loro rarità, le performance del test per T21 non sono completamente note e i dati sono insufficienti per differenziare gravidanze monocoriali/omozigoti e bicoriali/dizigoti; i dati preliminari indicherebbero performance per la T21 simili a quelle delle gravidanze singole.

3) Harmony Prenatal Test presenta i seguenti limiti:

- Anomalie indagate e non indagate:** il test è mirato alla valutazione delle trisomie 21,18,13 in forma omogenea. Il test per le microdelezioni 22q11.2, per il sesso fetale e per le anomalie del numero dei cromosomi sessuali sono opzionali. Il test per aneuploidie dei cromosomi sessuali e microdelezione 22q11.2 può essere richiesto solo in gravidanze singole. Il test non valuta il rischio di mosaicismo per le aneuploidie indagate e di altre condizioni diverse da quelle che non sono oggetto dell'indagine prescelta;
- Rischio residuo:** le trisomie 21,18,13 rappresentano in media il 50% della patologia cromosomica fetale evidenziabile tramite cariotipo standard associata a conseguenze clinicamente significative; tale percentuale varia al variare dell'età materna. A questa si aggiunge anche un rischio di patologia cromosomica fetale per condizioni non rilevabili con cariotipo standard ma solo tramite microarray che è pari a circa 1/100-1/200 a tutte le età materne. Esiste pertanto un rischio residuo per altre patologie cromosomiche clinicamente significative non indagate dal test che è specifico per ogni gestante e che può essere virtualmente ridotto a zero solo con la diagnosi prenatale invasiva (Grati et al, *Am J Med Genet A* 2010; Ferreira, Grati et al, 2016);
- Falsi positivi e negativi:** i test su DNA circolante sono basati sulla quantificazione dei frammenti di DNA di origine placentare e materna che circolano liberi da cellule nel sangue della gestante; pertanto, a causa di condizioni biologiche che possono coinvolgere la placenta o la madre, il test può fornire un risultato discordante dalla reale costituzione fetale. Fonti biologiche di discordanza ad oggi note sono: mosaicismi feto-placentari, gemello riassorbito/evanescente, trasfusioni o trapianti materni, anomalie cromosomiche materne, tumori (anche benigni) materni (Grati et al, *Genet Med* 2014). Queste condizioni biologiche giustificano la sensibilità e la specificità del test sempre inferiori al 100% e la raccomandazione a preferire una tipologia di screening non basata su DNA circolante quando tali condizioni sono note

prima del test;

- **Gestione dei risultati ad alto rischio:** per le ragioni sopra esposte, in caso di risultato di alto rischio si raccomanda un colloquio con il clinico o genetista medico e la conferma diagnostica del risultato attraverso l'analisi del cariotipo fetale (*Grati et al, Prenatal Diagnosis 2015; Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) Documento di indirizzo su NIPT, Luglio 2016; Linee Guida Consiglio Superiore di Sanità, Giugno 2015*); in caso di risultato ad alto rischio per 22q11.2 è necessaria l'applicazione del microarray cromosomico in aggiunta al cariotipo fetale; in caso di microarray fetale normale potrebbe essere indicata l'applicazione del microarray su DNA materno (*Grati and Gross, Prenatal Diagnosis 2019*);
- **Quando NON è indicata l'applicazione dello screening su DNA circolante:**
 - In caso di **anomalie ecografiche fetali**: in queste gravidanze è indicata l'esecuzione di una diagnosi prenatale invasiva con l'applicazione di test molecolari supplementari su DNA fetale puro mirati all'identificazione della causa genetica della anomalia ecografica;
 - In **gestanti trapiantate, trasfuse, affette da tumore** (anche benigno) e con **vanishing twin** documentato;
 - Nelle **gestanti** note per essere **affette da microdelezione 22q11.2** o da **aneuploidia dei cromosomi sessuali** (a mosaico o in forma omogenea) prima del test;
 - Nelle coppie in cui uno o entrambi i membri sono portatori accertati di anomalie cromosomiche;
- **Test per microdelezione 22q11.2:** indaga la presenza di alcune delle microdelezioni che causano la sindrome correlata (sindrome 22q11.2DS). Le microdelezioni indagate rappresentano circa il 95% del totale, pertanto, in caso di risultato a basso rischio rimane un rischio residuo, seppur estremamente ridotto, che il feto possa comunque essere affetto dalla sindrome;
- **Gravidanze gemellari:** non possono essere richiesti i test per le **aneuploidie dei cromosomi sessuali** e per le **microdelezioni 22q11.2** perché **non validati**. Verrà riportato un unico risultato di rischio per trisomie 13, 18, 21 per entrambi i gemelli. In aggiunta alle trisomie può essere richiesto il solo sesso fetale: il risultato femminile indica la probabile presenza di due feti con sesso femminile; il risultato maschile indica la probabile presenza di almeno 1 feto con sesso maschile. Il risultato del test va interpretato nell'ambito della corionicità;
- **Risultati non conclusivi:** il test per le trisomie 13,18,21 e microdelezioni 22q11.2 non è conclusivo nel 3.8% circa dei casi al primo prelievo (80% per scarsa qualità; 20% per bassa frazione fetale) e pertanto verrà richiesto un secondo prelievo senza costi aggiuntivi; in circa il 70% di questi il test fornisce un risultato su secondo prelievo. Se il test non fornisce alcun risultato anche dopo secondo prelievo esso non verrà più ripetuto. Il tasso di non informatività del test al secondo prelievo è 0.7%. Nel 1% dei casi il test per i cromosomi sessuali non è conclusivo in presenza di un risultato conclusivo per le trisomie 13,18,21 (e delezioni 22q11.2, ove richiesto): in tali casi il test non verrà ripetuto. Alcune condizioni sono note per essere associate ad una aumentata probabilità di fallimento del test, altre invece sono ancora sconosciute. Tra quelle note vi sono: vanishing twin, peso materno aumentato (≥ 70 kg), tumori materni (anche fibromi uterini), alcune malattie autoimmuni materne, anomalie cromosomiche materne, somministrazione di eparina a basso peso molecolare, gravidanze gemellari e da PMA, mosaicismi feto-placentari o combinazioni di questi fattori (*Sarno et al, UOG 2015; Bianchi D, GiM 2017*). Pertanto, in consulenza non sarà sempre possibile fornire una spiegazione circa le cause dell'assenza di risultato.

In caso di risultato non conclusivo NON verrà rimborsato il costo del test.

CONCLUSIONI

- Harmony Prenatal Test è opzionale. Non deve essere considerato un test diagnostico e, pertanto, non è sostitutivo della diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi; il test Harmony costituisce una rivalutazione, molto accurata, del rischio personale per le condizioni oggetto del test con prestazioni e limiti espressi ai punti 1, 2 e 3;
- Harmony Prenatal Test CE-IVD è effettuato presso il lab. TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.A. accreditato e convenzionato con SSN, accreditato ISO 9001:2015, Qualità in Medicina di Laboratorio (rev. 2013) e SIGUCERT (Sistema di Gestione per la Qualità nei Laboratori di Genetica Medica);
- Il test Harmony è stato validato internamente secondo le raccomandazioni dell'EurogenTest (*Mattocks et al, 2010*), del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e della Società Italiana di Ecografia Ginecologica e Ostetrica (SIEOG);
- I tempi di refertazione sono di circa 15 giorni;
- Tutti i risultati ottenuti dal test sono da considerarsi strettamente confidenziali e sottoposti al vincolo del segreto professionale.
- Per maggiori informazioni/approfondimenti su quanto qui indicato, potrà rivolgersi al Responsabile della Sezione Specializzata del Laboratorio TomaLab.

CHECKLIST PER CONSULENZA PRETEST HARMONY

ANAMNESI DELLA COPPIA E DELLA GESTANTE

La coppia:

- Ha avuto precedenti aborti o figli/feti con anomalie cromosomiche o malformati (anche con altri partner)? NO SI^
- Cariotipo materno (se noto): _____
- Cariotipo paterno (se noto): _____

La gestante è/stata affetta da o sottoposta a:

- Malattie immunitarie/autoimmuni, ipertensione, diabete, tumore (benigno/maligno), altro ... ? NO SI^ (specificare)
- Malformazioni cardiache (anche corrette chirurgicamente)? NO SI^
- Anomalie del palato? NO SI^
- Malformazioni renali? NO SI^
- Epilessia? NO SI^
- Fibromi uterini? NO SI^ (indicare dimensioni e localizzazione)
- Trasfusioni in gravidanza? NO SI^ (indicare a che settimana di gestazione)
- Trapianti d'organo? NO SI^ (specificare quale e quando)

Altre informazioni sulla gestante:

- Terapia farmacologica in gravidanza? Se sì descrivere quale (farmaco e dosaggio) NO SI^
- Terapia con Eparina (a basso peso molecolare)? NO SI^ (indicare l'ora e data dell'ultima somministrazione)
- Esposizione ad agenti mutageni/teratogeni (lavoro a contatto con sostanze chimiche o radiazioni) NO SI^
- Fattore Rh materno: ☐ Rh POSITIVO ☐ Rh NEGATIVO

^DESCRIZIONE, COMMENTI E NOTE AGGIUNTIVE:

ANAMNESI DELLA GRAVIDANZA

Vanishing twins

- ☐ eseguite due ecografie e non vi è riduzione delle camere gestazionali
- ☐ eseguita una sola ecografia
- ☐ non ha con sé le due ecografie (6-8 + 11-13 settimane) e riferisce assenza di riduzione delle camere gestazionali
- ☐ non ha con sé le due ecografie (6-8 + 11-13 settimane) e riferisce riduzione delle camere gestazionali (*Informativa e consenso test Harmony_vanishing twin*)

Se gravidanze IVF

L'attuale gravidanza è stata ottenuta tramite: ☐ ICSI ☐ FIVET Indicare N. embrioni trasferiti: _____

**Informativa sul trattamento dei dati personali
ai sensi dell'art. 13 del Regolamento UE n. 2016/679 (c.d. GDPR)
STUDI CLINICI**

Gentile interessato,

La informiamo, ai sensi dell'art. 13 del Regolamento UE 2016/679 e del D.lgs. 196/2003 s.m.i., che il trattamento dei dati personali da Lei forniti, ovvero acquisiti nell'ambito dell'analisi del Suo campione biologico, sarà improntato ai principi di correttezza, liceità, trasparenza e necessità, tutelando la Sua riservatezza e i Suoi diritti. A tal fine, ed ai sensi della normativa vigente Le forniamo le seguenti informazioni.

1.TITOLARE DEL TRATTAMENTO

Il Titolare del trattamento è Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., con sede legale in via Francesco Ferrer 25/27 – 21052 Busto Arsizio (VA). Il Titolare del trattamento è contattabile all'indirizzo privacy@tomalab.com

2.RESPONSABILE DELLA PROTEZIONE DEI DATI

Il Titolare del trattamento ha nominato quale Responsabile della Protezione dei dati lo Studio Nava Viganò Revisori Associati S.r.l.

Il Responsabile della protezione dei dati è contattabile all'indirizzo dpo@tomalab.com o all'indirizzo PEC dponv@legalmail.it.

3.OGGETTO DEL TRATTAMENTO

Oggetto del trattamento sono i Suoi dati personali, di cui Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., verrà a conoscenza in occasione dell'analisi del campione biologico per conto dell'Ente inviante che gli ha conferito incarico; in particolare verranno trattate le seguenti categorie di dati personali:

- Dati identificativi e di contatto (ad esempio nome e cognome, luogo e data di nascita, codice fiscale, indirizzo, numeri di telefono, indirizzo e-mail, esenzioni per reddito e per patologia.);
- Dati relativi alla salute: informazioni anamnestiche, dati sanitari comunicati spontaneamente dall'interessato;
- Dati genetici: i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che risultano dall'esame di un campione biologico;
- Campione Biologico: definito dal Garante della privacy come "ogni campione di materiale biologico da cui possono essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo".

4.FINALITÀ E BASI GIURIDICHE DEL TRATTAMENTO

I dati personali da Lei liberamente forniti o acquisiti in occasione dell'analisi del Suo campione biologico saranno da noi trattati unicamente per le seguenti finalità di trattamento:

- a) svolgimento di studi osservazionali (che possono essere del seguente tipo: RETROSPETTIVI EPIDEMIOLOGICI STORICI DI COORTE O CASO-CONTROLLO; DESCRITTIVI 'CASE REPORT' O 'CASE SERIES'; PROSPETTICI DI COORTE O CASO-CONTROLLO).
- b) per l'utilizzo, in forma anonima, di materiale biologico e referti per studi e ricerche finalizzate alla tutela della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico, con particolare riferimento a programmi per la verifica della qualità delle prestazioni dei laboratori di analisi cliniche (c.d. programmi VEQ), solo nei casi di previo consenso prestato nel consenso informato all'esecuzione dell'esame genetico.

Per la LETTERA a) Il trattamento di dati personali, comuni e particolari, si fonda sui seguenti presupposti di liceità:

- legittimo interesse del Titolare del trattamento (Art. 6.1. lett. f) del GDPR unitamente all'art. 9.2. lett. j) del GDPR, che consente di trattare tipologie di dati particolari per finalità di ricerca scientifica.

Per la LETTERA b) Il trattamento di dati personali, comuni e particolari, si fonda sui seguenti presupposti di liceità:

- adempimento di un obbligo legale imposto da Regione Lombardia con “Decreto Direzione Generale Welfare n. 1612 dell’8 febbraio 2018 “Attivazione di Programmi di Valutazione Esterna della Qualità per le prestazioni di Citogenetica e Genetica molecolare di laboratorio” (Art. 6.1. lett. c) GDPR) unitamente all’art. 9.2. lett. j, che consente di trattare tipologie di dati particolari per finalità di ricerca scientifica.

5. NATURA DEL CONFERIMENTO DEI DATI

Il conferimento dei Suoi personali, relativi al Suo stato di salute e dei dati genetici per tutte le finalità connesse all’esecuzione di uno studio clinico e di svolgimento dei programmi VEQ sono facoltativi. In assenza non sarà possibile trattare i dati per tali finalità.

6. MODALITA’ DEL TRATTAMENTO

Il trattamento dei dati potrà consistere nella loro raccolta, registrazione, organizzazione, strutturazione, conservazione, adattamento, modifica, estrazione, consultazione, uso, comunicazione, raffronto o interconnessione, limitazione, cancellazione e distruzione, secondo quanto previsto dall’art. 4 n. 2) del GDPR. Potrà essere effettuato sia con l’utilizzo di supporto cartaceo, sia con l’ausilio di strumenti elettronici, informatici e telematici, secondo modalità e con strumenti idonei a garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati stessi. In particolare, saranno adottate tutte le misure tecniche e organizzative adeguate alla protezione dei dati ai fini di soddisfare i requisiti di legge, la riservatezza e la tutela dei diritti degli interessati. Vi informiamo che tutti i dati personali raccolti per finalità di ricerca scientifica verranno trattati previa aggregazione e anonimizzazione, tutelando così la riservatezza dell’utente.

Potranno avere accesso ai suoi dati personali anagrafici, relativi al suo stato di salute e al suo dato genetico il nostro personale medico, i tecnici di laboratorio, gli addetti alla refertazione. I dipendenti e i collaboratori di Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A. operano come persone autorizzate al trattamento dei dati in funzione delle mansioni svolte e adeguatamente istruite.

7. PERIODO DI CONSERVAZIONE DEI DATI PERSONALI

Il titolare tratterà i dati personali per il tempo necessario ad adempiere alle finalità di cui sopra ed i vostri dati personali saranno conservati, nei termini strettamente necessari ove non diversamente previsto dalla normativa vigente. I dati genetici oggetto di trattamento e i relativi campioni biologici non potranno essere conservati per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario a perseguire gli scopi per i quali sono stati raccolti ed utilizzati. Con riferimento alle tempistiche di conservazione dei dati genetici si richiama il documento “Massimario di scarto di Regione Lombardia”. Stante, comunque, la facoltà dell’interessato di revocare in qualunque momento il proprio consenso al trattamento, alla richiesta di revoca farà seguito la distruzione del campione biologico, ad eccezione dei casi in cui in origine o a seguito di trattamento, il campione non possa più essere riferito ad una persona identificata o identificabile.

8. TRASFERIMENTO DEI CAMPIONI E DEI DATI GENETICI VERSO PAESI TERZI

I dati personali genetici e relativi ai campioni biologici per finalità diagnostiche non sono soggetti a trasferimento verso Paesi terzi (non appartenenti all’UE o allo Spazio Economico Europeo). Potranno, invece, per finalità di studi di ricerca scientifica essere trasferiti i risultati anonimizzati e in forma aggregata, ad altri enti (anche esteri extra-UE) che collaborano con Toma. Il trasferimento dei dati personali verso Paesi Terzi avviene conformemente a quanto previsto dagli artt. 44 ss. del GDPR.

9. COMUNICAZIONE DEI DATI PERSONALI

I dati personali, trattati presso Toma Advanced Biomedical Assays S.p.A., non saranno oggetti a diffusione né a profilazione, mentre potranno essere comunicati, limitatamente alle finalità di cui al punto precedente, alle seguenti categorie di soggetti qui indicati a titolo esemplificativo e non esaustivo: ATS, Regione Lombardia, Enti che collaborano con Toma per finalità di ricerca scientifica, Responsabili del trattamento ai sensi dell’art. 28 GDPR, Comitato Etico.

10. DIRITTI DEGLI INTERESSATI

In ogni momento, Lei potrà esercitare, ai sensi degli artt. 15-22 GDPR 2016/679, il diritto di: **a)** chiedere la conferma dell’esistenza o meno dei propri dati personali; **b)** ottenere le indicazioni circa le finalità del trattamento, le categorie dei dati personali, i destinatari o le categorie di destinatari cui i dati personali sono stati o saranno comunicati e quando possibile, il periodo di conservazione; **c)** ottenere la rettifica e la cancellazione dei dati; **d)** ottenere la limitazione del trattamento; **e)** ottenere la portabilità dei dati, ossia riceverli da un titolare del trattamento, in formato strutturato, di uso comune e leggibile

da dispositivo automatico, e trasmetterli ad un altro titolare del trattamento senza impedimenti; **f)** opporsi al trattamento in qualsiasi momento ed anche nel caso di trattamento per finalità di marketing diretto; **g)** opporsi ad un processo decisionale automatizzato relativo alle persone fisiche, compresa la profilazione; **i)** proporre reclamo alla competente autorità di controllo (art. 77 del GDPR.) Potrà esercitare i suddetti diritti scrivendo a **privacy@tomalab.com**

DICHIARAZIONE DI PRESA VISIONE DELL'INTERESSATO

Io sottoscritto (nome e cognome in stampatello) _____

☐ Dichiaro di aver ricevuto, letto e ben compreso l'informativa sul trattamento dei dati personali ai sensi dell'art. 13 GDPR

Luogo e Data _____ L'Interessato _____