

INFORMAZIONI DELLA PAZIENTE		INFORMAZIONI DEL MEDICO INVIANTE	
* Campi obbligatori		Codice cliente:	
Nome*		Nome medico richiedente*	
Cognome*		Cognome medico richiedente*	
Via		Telefono (da contattare in caso di esito patologico) *	
CAP	Prov.	Centro Medico/Medico Inviante:	
Città			
Luogo di nascita			
Data di nascita		RIFERIMENTO A CUI INVIARE LA FATTURA	
Codice Fiscale		☐ Fatturazione al centro inviante/medico: ☐ Fatturazione a paziente	
Campo OBBLIGATORIO per fatturazioni a privato Telefono			
E-mail			
neoBona – Selezionare con ✓ l'opzione appropriata per la paziente			
☐ 1501 neoBona • Trisomie 21, 18, 13		☐ 1502 neoBona Advanced • Trisomie 21, 18, 13 • Aneuploidia X, Y (solo in caso di gravidanza con 1 solo feto)	
☐ 8762 neoBona Karyo • Trisomie 21, 18, 13 • Aneuploidia X, Y (solo in caso di gravidanza con 1 solo feto) • Aneuploidie di tutti i cromosomi		☐ 8763 neoBona GenomeWide • Trisomie 21, 18, 13 • Aneuploidia X, Y (solo in caso di gravidanza con 1 solo feto) • Aneuploidie di tutti i cromosomi • Delezioni e duplicazioni	
☐ Voglio conoscere il sesso del feto In caso di gravidanza gemellare si determina la presenza del cromosoma Y che, se rilevato, consente di accertare che almeno uno dei due feti è un maschio. In caso di assenza del Cr. Y si deduce che entrambi i feti siano femmina.			
INFORMAZIONI CLINICHE			
Età gestazionale*: ____ settimane ____ giorni Calcolata al giorno del prelievo		Peso ____ kg	Data del prelievo*: ____ / ____ / ____ Prelievo ripetuto*: ☐ No ☐ Sì
Gravidanza FIV*: ☐ No ☐ Sì		Numero di feti*: ☐ 1 ☐ 2 ☐ Gemello evanescente Verifica dell'eventuale vitalità del/i feto/i: ☐ La paziente dichiara che il/i feto/i hanno vitalità ☐ Il medico accerta in data odierna con ecografia	
Anamnesi della paziente:	☐ Anomalie congenite/altre patologie ☐ Malattie autoimmuni/infiammatorie ☐ Tumore (anche fibromi) ☐ Trapianto allogenico	☐ Trasfusioni (nelle ultime 2 settimane) ☐ Radioterapia/immunoterapia ☐ Terapia con eparina ☐ Altro:	
Indicazioni al test*:	☐ Età materna avanzata ☐ Screening con rischio aumentato ☐ Altro:	☐ Ansia materna ☐ Anamnesi clinica ☐ Ecografia anomala	

Codice:	COINF13	
Titolo del documento:	CONSENSO INFORMATO E RACCOLTA DATI NEOBONA	
Area:	Laboratorio	Rev. 3 del 09/01/2024

INFORMATIVA per neoBona® (test prenatale non invasivo)

Il test prenatale neoBona® è un test di screening prenatale non invasivo che analizza il DNA fetale libero nel sangue della madre tramite "sequenziamento massivo parallelo del DNA" per stimare il rischio di specifiche anomalie cromosomiche nel feto. Il DNA fetale libero è circolante nel sangue materno proviene dalla placenta che nel 98% dei casi è identico al DNA del feto.

Si raccomanda un consulto genetico da parte di un medico o un consulente genetico specializzato per spiegare il test, il risultato e le possibili implicazioni.

Il test prenatale neoBona® è effettuato mediante il "sequenziamento massivo parallelo del DNA" con metodica paired-end e determina la frazione fetale. Il test determina il rischio di trisomia 21, trisomia 18 e trisomia 13 nel feto. Tali trisomie sono responsabili del 50-70% di tutte le aneuploidie autosomiche fetali. Con il termine "trisomia" si intende la presenza anomala di tre copie, al posto delle due copie previste, di uno specifico cromosoma.

- **TRISOMIA 21.** È causata dalla presenza di tre copie del cromosoma 21 e porta alla Sindrome di Down. Questa sindrome è diagnosticata all'incirca in 1 su 750 neonati. Anche se i caratteri clinici sono variabili, questa sindrome può causare da lievi a gravi disabilità intellettive e problemi fisici tra cui difetti cardiaci, difetti in altri organi e una aspettativa di vita più breve. La probabilità di avere un feto affetto da una di queste condizioni aumenta in donne di età avanzata.
- **TRISOMIA 18.** È causata dalla presenza di tre copie del cromosoma 18 e porta alla Sindrome di Edwards. Questa sindrome è diagnosticata all'incirca in 1 su 7000 neonati. Nella gran parte dei casi, le gravidanze interessate terminano con un aborto spontaneo. La sindrome di Edwards è caratterizzata da un grave ritardo mentale con un'ampia serie di malformazioni e nella maggior parte dei casi i neonati colpiti muoiono entro il primo anno di vita.
- **TRISOMIA 13.** È causata dalla presenza di tre copie del cromosoma 13 e porta alla Sindrome di Patau. Questa sindrome è diagnosticata all'incirca in 1 su 15000 neonati. La sindrome di Patau è caratterizzata da un grave ritardo mentale e possono presentarsi gravi malformazioni cardiache congenite ma anche altre patologie. Raramente i neonati colpiti sopravvivono oltre il primo anno di età.
- i neoBona® Karyo e GenomeWide (per gravidanze singole o gemellari) analizzano le trisomie di tutti i restanti cromosomi autosomici, oltre a quelli sopra descritti, associate a varie condizioni la cui gravità dipende dal cromosoma coinvolto ma che sono molto più rare delle sindromi sopradescritte.
- i neoBona® Advanced, Karyo e GenomeWide, nelle sole gravidanze singole, analizzano anche le anomalie numeriche dei cromosomi sessuali quali MX, XXX, XXY, e XYY associate a varie condizioni come la sindrome di Turner o la sindrome di Klinefelter. Le conseguenze cliniche sono generalmente meno gravi rispetto alle trisomie descritte sopra e nella gran parte dei casi sono compatibili con una normale aspettativa di vita.
- il neoBona® GenomeWide analizza le delezioni e duplicazioni intere o parziali di almeno 7 Mb di tutti i cromosomi autosomici.

Il test permette la determinazione del sesso del feto se richiesto. In caso di gravidanza gemellare si determina la presenza del cromosoma Y che, se rilevato, consente di accertare che almeno uno dei due feti è un maschio. In caso di assenza del Cr. Y si deduce che entrambi i feti siano femmina.

Tutti i test della linea neoBona® sono inviati per l'esecuzione al Laboratorio Synlab Italia sito in via Beato Lodovico Pavoni, 18 – Castenedolo (BS).

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST:

È importante che Lei discuta l'esito del presente test con il suo medico.

SE IL RISULTATO È "COMPATIBILE CON L'ASSENZA DI TRISOMIA/ANEUPLOIDIE" si indica una bassa probabilità che il feto abbia una delle anomalie cromosomiche ricercate

SE IL RISULTATO È "COMPATIBILE CON LA PRESENZA DI TRISOMIA/ANEUPLOIDIE": si indica che c'è un'alta probabilità che il feto sia affetto dalla anomalia cromosomica indicata, ma non conferma che il bambino abbia anomalie. Nel caso in cui il test suggerisca la presenza di una anomalia cromosomica, il risultato deve essere confermato con approfondimenti diagnostici sui campioni fetali acquisiti con tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi). In questi casi si raccomanda una consulenza genetica.

neoBona® è un test di screening, che misura la probabilità che il feto presenti una anomalia cromosomica, ma non fornisce una diagnosi conclusiva. Per questo motivo, è **IMPORTANTE CHE NESSUNA DECISIONE RIGUARDANTE LA GRAVIDANZA SIA PRESA BASANDOSI SOLO SUI RISULTATI DI QUESTO TEST.**

LIMITAZIONI DEL TEST E RISCHI:

neoBona® è un test di screening e non è destinato né approvato per la diagnosi, né per il rilevamento delle trisomie a mosaico, le trisomie parziali, le traslocazioni, le mutazioni puntiformi, i difetti di metilazione o altri difetti fetali non specificatamente elencati e ricercati. Inoltre, il test non individua risultati inattesi correlati a condizioni materne.

Esiste la possibilità che i cromosomi del feto non corrispondano ai cromosomi del DNA circolante analizzato dal test neoBona® dando adito a test falsamente negativi o positivi. Le condizioni più comuni che possono causare tali falsi risultati sono la presenza di un vanishing twin (gemello evanescente) ovvero un feto o camera gestazionale addizionale che non si è sviluppata, o la presenza di mosaicismi placentari (comuni nel 2% delle gravidanze). Il mosaicismismo placentare è una condizione in cui la placenta presenta anomalie cromosomiche mentre il feto è normale o viceversa.

neoBona® pertanto è un test di screening soggetto a limitazioni. Per questo i feti con un numero normale di cromosomi possono talvolta avere un risultato falsamente positivo ed essere classificati come "compatibili con la presenza di trisomia" per questo l'esito deve sempre essere confermato mediante una diagnosi prenatale invasiva e l'analisi del cariotipo fetale. Analogamente non tutte le trisomie saranno invece rilevate: in rare occasioni, un feto con aneuploidia può avere un risultato falsamente negativo ed essere classificato come "compatibile con l'assenza di aneuploidia", per questo un risultato normale del test non esclude del tutto la possibilità che il feto possa avere anomalie cromosomiche né può garantire un feto sano.

Il risultato dell'analisi di uno o più cromosomi in alcune pazienti può non permettere una chiara interpretazione del rischio fetale mediante questo test. Le cause possono essere trasfusioni o trapianti materni, anomalie cromosomiche materne, tumori (anche benigni) materni, come fibromi e altro (doc. SIGU 2021, doc. SIEOG-SIGU 2020). In questo caso non è consigliabile ripetere il prelievo.

I risultati del test neoBona® devono sempre essere interpretati alla luce di altre evidenze cliniche e discussi assieme al proprio medico.

PERFORMANCE DELLE TRISOMIE 21, 18, 13 (dati ottenuti di campioni clinici reali):

Il test è stato validato clinicamente. Di seguito vengono riportati le performance per il rilevamento delle trisomie 21, 18 e 13 in uno screening di base per le gravidanze singole (esclusi i mosaicismi noti):

Anomalia	Sensibilità	Specificità
T21	>99,9% (130/130)	99,9% (1982/1984)
T18	>99,9% (41/41)	99,9% (1995/1997)
T13	>99,9% (26/26)	99,9% (2000/2002)

§: Illumina: dati di rendimento di marzo 2020. Data la scarsità di aneuploidie confermate nella coorte di validazione il numero di casi studiati è al momento limitato

Codice:	COINF13	
Titolo del documento:	CONSENSO INFORMATO E RACCOLTA DATI NEOBONA	
Area:	Laboratorio	Rev. 3 del 09/01/2024

PERFORMANCE AGGIUNTIVE DEL TEST KARYO E GENOMEWIDE (dati ottenuti da campioni clinici reali):

Anomalia	Sensibilità	Specificità
Anomalie cromosomi autosomici	95,5% (318/333)	99,34% (1954/1967)
Aneuploidie autosomiche rare (RAA)	96,4% (27/28)	99,8% (2001/2005)
Delezioni e duplicazioni > 7Mb	74,1% (20/27)	99,8% (2000/2004)

VALORE PREDITTIVO POSITIVO E VALORE PREDITTIVO NEGATIVO

Il valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) è la probabilità che con un risultato positivo, il feto sia veramente affetto dall'anomalia. Il valore predittivo negativo (Negative Predictive Value, NPV) indica la probabilità che con un risultato negativo il feto sia effettivamente non affetto dalle anomalie testate. Poiché PPV e NPV dipendono dalla prevalenza della patologia che a sua volta è variabile nelle diverse popolazioni di soggetti (in base ad età materna, età gestazionale, indicazioni all'esame, familiarità ecc..), si riportano di seguito i PPV e NPV osservate nello studio di accuratezza clinica calcolati su una popolazione a rischio elevato.

Anomalia	Valore Predittivo Positivo	Valore Predittivo Negativo
T21	95,29%	> 99,99%
T18	83,38%	> 99,99%
T13	66,73%	> 99,99%
Qualsiasi anomalia nello screening dell'intero genoma (KARYO e GENOMEWIDE)	74,68%	99,91%-99,99%

CONCORDANZA PER LA CLASSIFICAZIONE SESSUALE (dati ottenuti da campioni clinici reali):

Risultati citogenetici	Percentuale concordante
XX	>99,9%
XY	>99,9%
X0	90,5%
XXX	>99,9%
XXY	>99,9%
XXY	91,7%

PERFORMANCE DEL TEST PER LE GRAVIDANZE GEMELLARI: A causa della bassa prevalenza della trisomia 21, 18 e 13 nelle gravidanze gemellari, sono stati utilizzati modelli in silico basati sulle osservazioni ottenute da campioni clinici per simulare le popolazioni di gravidanze gemellari.

Anomalia	Sensibilità	Specificità
T21	96,4%	99,9%
T18	95,7%	>99,9%
T13	93,6%	>99,9%
Presenza di Y	>99,9%	>99,9%

A CHI È RIVOLTO IL TEST: Per poter accedere al test neoBona® le pazienti devono trovarsi almeno alla decima settimana di gestazione (10 settimane + 0 giorni) e la gravidanza deve essere con feto singolo o gemellare (1 o 2 feti) a seguito di concepimento naturale o fecondazione in vitro (FIV), incluse le gravidanze dopo ovodonazione. Non possono accedere le pazienti con più di due feti. Il test è utilizzabile in caso di gravidanza con gemello evanescente o riduzione fetale, sebbene in tali circostanze è possibile che sussista un rischio aumentato di un risultato falso positivo o falso negativo. L'esperienza relativa alla diagnosi prenatale non invasiva nelle gravidanze gemellari è significativamente più limitata rispetto a quella disponibile per le gravidanze singole. Il tasso di rilevazione delle aneuploidie, cioè di anomalie di numero dei cromosomi, è simile a quello ottenuto nelle gravidanze singole, ma i dati clinici del test, in termini di sensibilità e specificità, sulle gravidanze dizigoti sono ancora limitati e non disponibili.

Il test neoBona® Advanced può essere richiesto per le pazienti almeno alla decima settimana di gestazione (10 settimane + 0 giorni) e la gravidanza deve essere con feto singolo a seguito di concepimento naturale o fecondazione in vitro (FIV), incluse le gravidanze dopo ovodonazione.

Con i test neoBona® Karyo e neoBona® GenomeWide in gravidanze con più di un feto non è possibile determinare la possibile presenza di aneuploidie dei cromosomi sessuali.

FALLIMENTO DEL TEST: il test si considera analizzabile quando la frazione di DNA fetale nel plasma materno è superiore al 4%. Nel 1% dei casi il campione non ha un sufficiente quantitativo di materiale fetale analizzabile (BASSA FRAZIONE FETALE) e pertanto si rende necessario un nuovo prelievo di sangue. Le cause di una bassa frazione fetale possono essere un prelievo svolto ad una settimana gestazionale troppo precoce, un peso materno elevato oppure la presenza di anomalie cromosomiche nel feto (ACOG COMMITTEE 2015). Nei casi in cui questo succeda Lei può ripetere gratuitamente il prelievo oppure informarci che non desidera più eseguire il test e chiedere il rimborso dell'importo corrisposto. La ripetizione dell'esame nel 99,5% dei casi permette di ottenere una sufficiente frazione fetale per procedere all'esame, ma resta la possibilità di non avere ancora sufficiente DNA fetale e pertanto di procedere come sopra descritto alla ripetizione del prelievo oppure al rimborso.

Raramente, inoltre, alcune pazienti hanno una conformazione del DNA non chiaramente interpretabile mediante questo test. In questo caso viene riportato che non si consiglia un nuovo prelievo di sangue. Queste pazienti possono essere a rischio di avere un feto affetto da anomalie cromosomiche, pertanto, in questi casi viene raccomandato di valutare con il proprio medico sistemi diagnostici o di screening alternativi.

ALTERNATIVE DIAGNOSTICHE: è importante che Lei sappia che esistono alternative diagnostiche per la diagnosi prenatale che possono essere prese in considerazione con il proprio medico. Le linee guida del 2011 dell'Istituto Superiore di Sanità italiano per la cura della gravidanza fisiologica prevedono come percorso per la diagnosi prenatale della Sindrome di Down (trisomia 21) il test combinato (PAPP-A, BetaHCG, translucenza nucale), da eseguirsi ad un'età gestazionale tra 11 e 13+6 settimane.

Se si vogliono ottenere informazioni conclusive sui cromosomi fetali è necessario effettuare test diagnostici invasivi come la villocentesi o l'amniocentesi. L'esame citogenetico invasivo permette di fornire una analisi cromosomica completa del feto.

Codice:	COINF13	
Titolo del documento:	CONSENSO INFORMATO E RACCOLTA DATI NEOBONA	
Area:	Laboratorio	Rev. 3 del 09/01/2024

Il campione sarà inviato processato dal laboratorio Synlab Italia. Quest'ultima si occuperà dello svolgimento del test, della relativa refertazione e si farà carico di trasmetterlo a Glab che a sua volta trasmetterà l'esito al centro/medico inviante o alla paziente in base alla modalità di accesso.

Io sottoscritto dichiaro di aver compreso quanto sopra riportato, in particolare che:

- neoBona® non fornisce una diagnosi, ma misura la probabilità che il feto sia affetto da trisomia di alcuni selezionati cromosomi e su richiesta di altre anomalie cromosomiche;
- è possibile che il cariotipo del feto NON corrisponda al risultato fornito dal test; l'analisi completa del cariotipo del feto può essere effettuata solo utilizzando una tecnica invasiva (villocentesi o amniocentesi);
- Glab invierà il mio campione di sangue ed i miei dati a Synlab che eseguirà il test neoBona®;
- Il campione acquisito sarà conservato da Synlab 6 (sei) mesi dalla data presunta del parto e poi distrutto, salvo i casi di inserimento in programmi di ricerca scientifica che potranno prevedere tempi di conservazione ulteriore (per i quali è previsto un consenso e una informativa specifica);
- Il referto sarà conservato per un periodo illimitato.
- Con riferimento al Decreto del Direttore Generale Welfare n.1612 dell'8 febbraio 2018, la Regione Lombardia ha reso possibile l'attivazione di programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) in Citogenetica e Genetica Molecolare, nel rispetto delle norme stabilite dal Garante della Privacy, utilizzando immagini/campioni in forma anonima derivanti da utenti/pazienti che nel consenso genetico "abbiano espresso il proprio consenso ad utilizzare i materiali biologici e i referti risultanti 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". Solo in seguito a Suo specifico consenso, i Suoi campioni biologici potranno essere utilizzati per tali Valutazioni Esterne di Qualità per la branca di Genetica e Citogenetica e consegnati a Regione Lombardia. I dati associati ai campioni da Lei conferiti saranno opportunamente anonimizzati per le finalità sopra descritte.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO

La mia firma sul presente modulo indica che ho letto, o che mi è stata letta e mi è stata spiegata, l'informativa di cui sopra, che ho compreso pienamente. In particolare, dichiaro di essere consapevole della possibilità di ricevere risultati non conclusivi. Di conseguenza,

☐ **ACCONSENTO**

☐ **NON ACCONSENTO**

all'esecuzione del test. Ho avuto anche la possibilità di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e il medico mi ha illustrato lo scopo, le implicazioni e i possibili rischi del test.

☐ **ACCONSENTO**

☐ **NON ACCONSENTO**

all'utilizzo del proprio campione biologico/ della propria immagine per la partecipazione al programma VEQ (Verifiche esterne di Qualità di laboratorio) per le branche di Citogenetica e Genetica Molecolare.

☐ **ACCONSENTO**

☐ **NON ACCONSENTO**

all'utilizzo dei miei dati di contatto, da parte del Laboratorio refertante, al fine di essere ricontattata per valutare la partecipazione a programmi di ricerca scientifica.

LA PAZIENTE

Nome e cognome.....

FIRMA.....

LO SPECIALISTA che ha provveduto all'informativa e raccolto il consenso

Nome e cognome.....,

FIRMA.....

DATA DEL COLLOQUIO: