

PRESENTAZIONE LEGGE

SCREENING PRENATALE NON INVASIVO GRATUITO (NIPT)

▶ **Marco Furfaro**

Segreteria PD
Capogruppo Commissione Affari Sociali

▶ *Prof.ssa* **Rita Genesio**

Università Federico II

▶ *Prof.* **Giuseppe Novelli**

Università di Tor Vergata

▶ **Marina Sereni**

Segreteria PD
Responsabile salute

▶ **Paolo Siani**

Direttore unità Operativa Pediatria,
Ospedale Santobono Napoli

Per partecipare accreditarsi all'indirizzo:
welfare@partitodemocratico.it

GIOVEDÌ 15 FEBBRAIO 2024 - ORE 14.30

**Sala stampa della Camera dei Deputati,
Via della Missione 4 - Roma**

Si ricorda che per gli uomini è obbligatorio indossare la giacca



Dott.ssa Rita Genesio
UOC Citogenetica e Citogenomica

**Dipartimento di Medicina di Laboratorio e
Trasfusionale (Dir. Prof. Giuseppe Castaldo)**
AOU "Federico II" Napoli

Cosa sono i test di screening prenatali del primo trimestre?

Indagini strumentali/di laboratorio che consentono di identificare gestanti con un rischio elevato di avere un feto affetto da cromosomopatie a cui proporre la diagnosi prenatale invasiva (DPI) in una popolazione generale di gravide.



Test combinato: determina il rischio di aneuploidie* combinando **parametri ecografici fetali** (translucenza nucale) e **biochimici** (dosaggio sul siero materno della frazione beta libera dell'hCG -free β hCG e della proteina plasmatica A associata alla gravidanza -PAPP-A) con **l'età materna**.

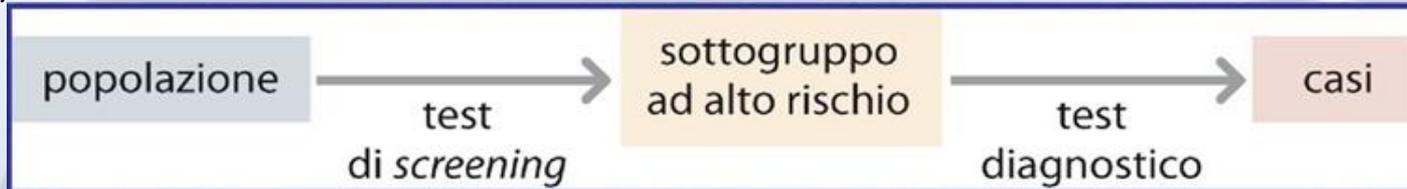


Test **NIPT**: determina il rischio di aneuploidie* comuni mediante l'analisi del DNA libero fetale (**cell-free DNA o cfDNA**) circolante nel sangue materno derivante dalla placenta e annessi embrionali (trofoblasto).

*Aneuploidie: alterazione del numero di cromosomi

Validità clinica dei test di screening prenatali del primo trimestre

La validità clinica misura la capacità di identificare i veri positivi (VP) e negativi (VN) nella pratica clinica cioè in una popolazione di gravide di cui non si conosce quali e quanti feti siano affetti. Essa è determinata dal valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN)



	AFFETTO	NON AFFETTO
POSITIVO AL TEST	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)
NEGATIVO AL TEST	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)

SENSIBILITA' = $VP / \text{TOTALE AFFETTI}$

SPECIFICITA' = $VN / \text{TOTALE NON AFFETTI}$

VALORE PREDITTIVO POSITIVO = $VP / \text{TOTALE POSITIVI}$

VALORE PREDITTIVO NEGATIVO = $VN / \text{TOTALE NEGATIVI}$

Test combinato o NIPT (Non Invasive Prenatal Test)?

Il test combinato ad oggi (ecografia fetale+esami laboratorio+età materna) mostra una sensibilità del **90%**, una specificità del **91,4%**, e una percentuale di falsi positivi del **5%**

Il test **NIPT** mostra per le aneuploidie comuni una sensibilità del **97,9%** una specificità del **99%**, e percentuale di falsi positivi dello **0,04%**.

Table 1. Performance of noninvasive prenatal screening (NIPS) as a first-tier screening test.

	Incidence %	Sensitivity		Specificity		PPV		NPV	
		%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Trisomy 21	0.32	98.91	97.24–99.58	99.98	99.97–99.99	92.39	89.34–94.61	100.00	99.99–100.00
Trisomy 18	0.07	97.47	91.23–99.30	99.99	99.98–99.99	84.62	75.82–90.61	100.00	100.00–100.00
Trisomy 13	0.06	100.00	90.36–100.00	99.97	99.96–99.98	43.90	33.67–54.68	100.00	100.00–100.00

CI confidence interval, NPV negative predictive value, PPV positive predictive value.

Genetics in Medicine (2021) 23:1137–1142

	tassi di rilevamento	falsi positivi
TRISOMIA 21	99,7%	0,04%
TRISOMIA 18	98,2%	0,05%
TRISOMIA 13	99,0%	0,04%

NIPT mirato o genome-wide?

Le principali Società Scientifiche (SIGU - Società Italiana di Genetica Umana; ESHG - European Society of Human Genetics; ASHG - American Society of Human Genetics; ACMG - American College of Medical Genetics) e **le Linee Guida del Ministero della Salute**

Raccomandano l'utilizzo del NIPT per la ricerca delle aneuploidie comuni.



SIGU Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

Gruppo di Lavoro SIGU Sanità

**PROPOSTA DI PROTOCOLLO DI SCREENING PRENATALE
PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ANEUPLOIDIE
DEI CROMOSOMI 21, 18, 13**

Sotto Gruppo Documento NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)
F. Torricelli (Firenze), E. Lenzini (Padova), M.C. Rosatelli (Cagliari), S. Cavani (Genova)

Partecipanti
M. Baldi (Genova), W. Bruno (Genova), A. Brusco (Torino), O. Calabrese (Modena), A. Caligo (Pisa), R. Casalone (Varese), P. Cavalli (Cremona), P. Celli (Vicenza), A. Civolani (Roma), M. Clementi (Padova), G. Coata (Perugia), E. D'Alessandro (L'Aquila), S. Del Sordo (Campobasso), D. Dell'Edera (Matera), E. Dimaria (Genova), M. Gentile (Bari), D. Giardino (Milano), P. Grammatico (Roma), F. Grati (Busto Arsizio), B. Grimm (Busto Arsizio), P. Guancialli Franchi (Chieti), C. Lagana (Reggio Calabria), F. Lonardo (Benevento), M. Malacarne (Genova), R. Malgara (Milano), G. Merla (S. Giovanni Rotondo), A. Montaldi (Vicenza), A.L. Nutini (Firenze), A. Patrizi (Milano), V. Pecile (Trieste), N. Perrotti (Catanzaro), A. Pettinari (Ancona), M. Piccione (Palermo), O. Privitera (Prato), P. Prontera (Perugia), A. Ragusa (Catania), C. Romano (Troina), D. Rusconi (Milano), G. Sabbadini (Roma), A. Sensi (Cesena), F. Stanzial (Trento), S. Stiuoi (Rozzano MI), I. Torrente (Roma), M.L. Valente (Pavia), L. Varesco (Genova), L. Varriale (Pesaro).

Coordinatore GdL SIGU Sanità
E. Lenzini (Padova)

Approvato dal Consiglio Direttivo SIGU il 20 luglio 2018

Ministero della Salute
Consiglio Superiore di Sanità
Sessione LII (2019-2022)
Presidente: Prof. Franco Locatelli

Sezione I
Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola
Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

**“Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT)
in sanità pubblica”**

Coordinatore: Prof. Bruno Dallapiccola

9 marzo 2021

Impatto economico

MINISTERO DELLA SALUTE
DECRETO 23 giugno 2023

Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale
e protesica. (23A04464)

(GU n.181 del 4-8-2023)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

di concerto con

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA
E DELLE FINANZE

- HCG frazione libera e Papp-a
- Ecografia Ostetrica per studio della translucenza nucale
- Amniocentesi
- Analisi citogenetica prenatale su liquido amniotico.
- Consulenza Genetica associata al test

Costo totale € 368,65

- HCG frazione libera e Papp-a
- Ecografia Ostetrica per studio della translucenza nucale
- Prelievo dei Villi Coriali
- Analisi Citogenetica Prenatale Su Villi Coriali
- Consulenza Genetica Associata al test

Costo totale € 478,65

L'utilizzo del test combinato come screening di primo livello determina un **ricorso alle procedure invasive** nella popolazione delle gestanti non selezionata di circa il **10-15%**

L'utilizzo del test NIPT come screening di primo livello determina un **ricorso alle procedure invasive** nella popolazione delle gestanti non selezionata di circa il **1,2%**

Stima impatto economico per costo del test NIPT

Stima del costo totale per diversi costi ipotetici del cfDNA Test					
Strategia	300 €	200 €	150 €	100 €	50 €
Test combinato universale	55.900.000				
Test cfDNA/NIPT universale (Modello 1)					
Nessuna altra indagine in caso di "no result" (Modello 1a)	151.153.800	101.153.800	76.153.800	51.153.800	26.153.800
Villocentesi in caso di "no result" (Modello 1b)	157.153.800	107.153.800	82.153.800	57.153.800	32.153.800
Test combinato + cfDNA/NIPT se rischio 1:11-1:1000 (Modello 2.1)					
Nessuna altra indagine in caso di "no result" (Modello 2.1a)	69.477.100	60.453.600	55.941.850	51.430.100	46.918.350
Villocentesi in caso di "no result" e rischio $\geq 1:250$ (Modello 2.1b)	69.536.500	60.513.000	56.001.250	51.489.500	46.977.750
Test combinato + cfDNA/NIPT se rischio 1:101-1:1000 (Modello 2.2)					
Nessuna altra indagine in caso di "no result" (Modello 2.2a)	74.607.400	66.864.000	62.992.300	59.120.600	55.248.900
Villocentesi in caso di "no result" e rischio $\geq 1:250$ (Modello 2.2b)	74.654.800	66.911.400	63.039.700	59.168.000	55.296.300

Tabella 4. Stima dei costi dei diversi modelli di implementazione con vari ipotetici costi del cfDNA/NIPT

Stima dei costi dei diversi modelli di implementazione con vari ipotetici costi del cfDNA/NIPT, dagli attuali € 300 fino ad un minimo di € 50. Si può notare che per costi \leq € 100, il costo del modello universale diventa tendenzialmente inferiore a quello dei modelli contingenti.

Implementazione nazionale del NIPT

Genetics
inMedicine

www.nature.com/gim



ARTICLE

Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening

Kris Van Den Bogaert¹, Lore Lannoo², Nathalie Brison¹, Vincent Gatinois¹, Machteld Baetens³, Bettina Blaumeiser^{4,5}, François Boemer⁶, Laura Bourlard⁷, Vincent Bours⁶, Anne De Leener⁸, Marjan De Rademaeker⁵, Julie Désir^{7,9}, Annelies Dheedene³, Armelle Duquenne⁸, Nathalie Fieremans¹⁰, Annelies Fieuw¹⁰, Jean-Stéphane Gatot⁶, Bernard Grisart⁹, Katrien Janssens⁴, Sandra Janssens³, Damien Lederer⁹, Axel Marichal⁹, Björn Menten³, Colombine Meunier⁹, Leonor Palmeira⁶, Bruno Pichon⁷, Eva Sammels¹⁰, Guillaume Smits⁷, Yves Sznajer⁸, Elise Vantroys¹⁰, Koenraad Devriendt¹ and Joris Robert Vermeesch¹✉

PURPOSE: Noninvasive prenatal screening (NIPS) using cell-free DNA has transformed prenatal care. Belgium was the first country to implement and fully reimburse NIPS as a first-tier screening test offered to all pregnant women. A consortium consisting of all Belgian genetic centers report the outcome of two years genome-wide NIPS implementation.

METHODS: The performance for the common trisomies and for secondary findings was evaluated based on 153,575 genome-wide NIP tests. Furthermore, the evolution of the number of invasive tests and the incidence of Down syndrome live births was registered.

RESULTS: Trisomies 21, 18, and 13 were detected in respectively 0.32%, 0.07%, and 0.06% of cases, with overall positive predictive values (PPVs) of 92.4%, 84.6%, and 43.9%. Rare autosomal trisomies and fetal segmental imbalances were detected in respectively 0.23% and 0.07% of cases with PPVs of 4.1% and 47%. The number of invasive obstetric procedures decreased by 52%. The number of trisomy 21 live births dropped to 0.04%.

CONCLUSION: Expanding the scope of NIPS beyond trisomy 21 fetal screening allows the implementation of personalized genomic medicine for the obstetric population. This genome-wide NIPS approach has been embedded successfully in prenatal genetic care in Belgium and might serve as a framework for other countries offering NIPS.

Genetics in Medicine (2021) 23:1137–1142; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01101-4>

La *predittività* di un test è funzione della prevalenza della malattia esaminata nella popolazione indagata. I test di screening prenatali sono maggiormente attendibili nelle gestanti in cui è più probabile la presenza della patologia poiché la predittività non è una caratteristica intrinseca del test come la sensibilità e specificità ma il VPP e il VPN aumentano proporzionalmente alla prevalenza della condizione studiata nella popolazione esaminata

Conclusioni

Vantaggio per la gestante:

- **rischio aborto diagnosi prenatale invasiva**

Vantaggio economico (risparmio diagnosi prenatale invasiva)

**nature
medicine**

LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0334-x>

Corrected: Publisher Correction

Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA

nature medicine

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02774-x>

Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogeneous etiologies

**Genetics
inMedicine**

www.nature.com/gim

 Check for updates

ARTICLE

Genome-wide cell-free DNA screening: a focus on copy-number variants

**Genetics
inMedicine** | **ARTICLE**

© American College of Medical Genetics and Genomics



Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes



Grazie