

GIUNTA REGIONALE - Deliberazioni

DELIBERAZIONE 6 ottobre 2014, n. 837

Recepimento documento approvato in sede di Conferenza delle Regioni e delle Province autonome del 4 settembre 2014 (prot. n. 14/109/CR02/C7SAN). Modi che e integrazioni al nomenclatore regionale e ulteriori disposizioni sulla procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo.

LA GIUNTA REGIONALE

Vista la Legge del 19 febbraio 2004, n. 40, recante “Norme in materia di procreazione medicalmente assistita”;

Vista la Direttiva 2004/23/ce del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

Vista la Direttiva 2006/17/ce della Commissione dell’8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/ce del parlamento europeo e del consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l’approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani;

Vista la Direttiva 2006/86/ce della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/ce del parlamento europeo e del consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

Visto il Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”;

Visto il Decreto legislativo 25 gennaio 2010 n.16, “Attuazione delle direttive 2006/17/ce e 2006/86/ce, che attuano la direttiva 2004/23/ce per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l’approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la

codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”;

Visto il D.M. 10 ottobre 2012 nel quale vengono stabilite “Modalità per l’esportazione o l’importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull’uomo.”

Preso atto che in data 9 aprile 2014 con Sentenza n. 162 la Corte Costituzionale ha dichiarato l’illegittimità costituzionale del divieto di Procreazione assistita di tipo eterologo contenuto agli art. 4 comma 3, 9 commi 1 e 3,12 comma 1 della legge 19 febbraio 2004, n. 40;

Preso atto che con le motivazioni depositate in data 11 giugno 2014 la Corte Costituzionale ha precisato che con la suddetta dichiarazione di incostituzionalità, non viene a crearsi nessun vuoto normativo costituendo la procreazione assistita di tipo eterologo una *species* della metodica generale già compiutamente disciplinata nell’ordinamento vigente in tutti i vari aspetti connessi al suo esercizio;

Vista la DGR 650 del 28 luglio 2014 “Direttive sulla procreazione eterologa”, che dà le prime indicazioni a livello regionale per l’esercizio di tale attività entro confini ben definiti di omogeneità e sicurezza;

Considerato che in sede di Conferenza delle Regioni e delle Province autonome del 4 settembre 2014 è stato approvato un documento contenente indirizzi operativi ed indicazioni omogenee per le Regioni e le Province autonome sulla fecondazione eterologa (prot. n. 14/109/CR02/C7SAN);

Ritenuto di recepire i contenuti del sopra citato documento e riportato nell’Allegato A, denominato “Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte costituzionale n. 162/2014” che è parte integrante del presente provvedimento, che sostituisce l’allegato B “Direttive sulla Procreazione medicalmente assistita (PMA) eterologa” della succitata DGR 650/2014,

Richiamata la delibera di Giunta regionale n. 1285 del 4 dicembre 2000 avente per oggetto “Delibera 229/97 e successive modi che ed integrazioni - modiche del nomenclatore regionale in materia di procreazione medicalmente assistita”, nella quale sono indicate le voci del nomenclatore e le tariffe per le prestazioni di PMA omologa e nella quale vengono specificati i criteri in termini di cicli e di età della partner femminile affinché le prestazioni siano a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

Considerato che nel documento “Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a

seguito della sentenza della Corte costituzionale n. 162/2014”, allegato A del presente atto, si propongono dei criteri di accesso alla PMA omogenei a livello nazionale sia per quanto riguarda l’età della donna, sia per quanto riguarda il numero dei cicli che possono essere effettuati a carico del SSN;

Dato atto che i requisiti fissati dalla DGR 1285/2000 per l’erogabilità della prestazione a carico del SSR, salvo compartecipazione alla spesa, prevedono lo stesso numero dei cicli ma stabilivano per la donna un’età non superiore al compimento del 42° anno, mentre il documento citato la porta al 43°;

Ritenuto di fare proprio il requisito proposto dal suddetto Documento assunto dalla Conferenza delle Regioni e Province autonome, e modi care quanto precedentemente stabilito dalla delibera di G.R. 1285/2000, relativamente al requisito dell’età della donna, che viene alzato fino al compimento del 43° anno, sia per la PMA omologa sia per l’eterologa;

Ritenuto altresì di confermare che il numero dei cicli che possono essere effettuati a carico del SSR non può superare, indipendentemente dal tipo di prestazione (omologa, eterologa o mix delle due), un totale di 4 cicli per le prestazioni di I livello o di 3 cicli per il II e III livello;

Vista la Deliberazione G.R. n. 86/2006 avente ad oggetto “Nomenclatore tariffario delle prestazioni incluse nel livello di assistenza della specialistica ambulatoriale”;

Vista la Deliberazione G.R. n.723/2011 ad oggetto “Procedure per l’applicazione della DGR 722 del 4 Agosto 2011. Approvazione dell’adeguamento del Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, di diagnostica strumentale e di laboratorio” e successive modi che ed integrazioni;

Ritenuto necessario modi care il Nomenclatore regionale con l’introduzione di nuove prestazioni e le modi che alla prestazioni esistenti riportate nell’allegato B, che costituisce parte essenziale ed integrante del presente atto, denominato “Aggiornamento nomenclatore regionale con le prestazioni di PMA eterologa e determinazione delle tariffe”;

Dato atto che, ai fini della definizione delle tariffe, è stata effettuata con alcuni centri di PMA, sia pubblici che privati, una specifica analisi dei costi per il reperimento dei gameti e la valorizzazione degli interventi di PMA eterologa, assumendo a riferimento le vigenti tariffe del nomenclatore regionale per le prestazioni di PMA omologa;

Dato atto che per quanto riguarda le compensazioni per mobilità interregionale si fa riferimento al documento approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome in data 25 settembre 2014 “Definizione tariffa unica convenzionale per le prestazioni di fecondazione eterologa” (prot. n. 14/121/CR7c/C7), prevedendone l’applicazione per tutte le Regioni e le Province autonome;

Vista l’Intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, rep. n. 82 CSR del 10 luglio 2014, concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016, nella quale è previsto che “I risparmi derivanti dall’applicazione delle misure contenute nel Patto rimangono nella disponibilità delle singole regioni per finalità sanitarie. Fermo restando quanto previsto dall’articolo 2, comma 80, della legge 191/2009, si conviene altresì che eventuali risparmi nella gestione del servizio sanitario nazionale effettuati dalle regioni rimangano nella disponibilità delle regioni stesse per finalità sanitarie.”

Considerato che per effettuare le prestazioni di fecondazione eterologa, sulla base dei costi per la PMA omologa risultati dal Registro Nazionale PMA dell’ISS e dalle percentuali di eterologa/omologa risultanti da dati di uno studio internazionale (ESHRE) si stima un costo per il Servizio Sanitario Regionale di Euro 200.000 per il 2014 e Euro 600.000 per il 2015, tenuto anche conto che in una fase iniziale la richiesta di questo tipo di prestazioni sarà maggiore per recuperare la domanda che non poteva essere evasa fino ad oggi e che si è aggiunta una fascia di pazienti (da 42 a 43 anni della partner femminile);

Tenuto conto di quanto stabilito nell’Intesa della Conferenza Stato – Regioni, già citata, e pertanto di utilizzare gli eventuali risparmi nella gestione del servizio sanitario nazionale effettuato dalla Regione Toscana per altre finalità di tipo sanitario, salvo rettifiche finali;

Vista la DGR 753 del 10 agosto 2012 “Rimodulazione dei livelli di compartecipazione ai costi delle prestazioni sanitarie, di cui alle delibere gr n. 722/2011 e n. 867/2012 e relative delibere attuative”;

Vista la Circolare prot. n. AOOGR/94816/Q.020.060 del 09 aprile 2014 avente per oggetto “Modalità di registrazione della compartecipazione alla spesa”;

Ritenuto, in ottica di equità di trattamento, di applicare anche alle prestazioni di nuovo inserimento per la PMA eterologa, le medesime regole di compartecipazione alla spesa attualmente vigenti per la fecondazione omologa di cui alla DGR 753/2012;

Preso atto che i Centri di PMA per il reperimento dei gameti possono avvalersi anche della collaborazione di istituti, banche o centri di tessuti, che operino in conformità alla vigente normativa europea e garantiscano l'acquisizione in modo anonimo e gratuito, ai sensi del D.M. 10 ottobre 2012, capo II;

Considerato che il reperimento di gameti tramite le modalità di cui al precedente capoverso, con il diretto coinvolgimento dei singoli centri di PMA, costituisce una modalità transitoria, volta ad assicurare la più ampia gamma possibile al momento per assicurare l'esercizio del diritto all'eterologa, in attesa che si sviluppino le azioni necessarie per erogare le prestazioni a rete, con l'istituzione di banche dati centralizzate, la specializzazione dei centri e l'interscambio tra gli stessi, quale modalità di reperimento gameti ottimizzata e centralizzata;

Vista la DGR 216 del 4 marzo 2002 "Riconoscimento delle funzioni regionali di riferimento: quinto provvedimento", nel quale viene indicata la struttura dell'AOU Careggi denominata "Crioconservazione del liquido seminale" un'attività riconosciuta con funzioni regionali di riferimento;

Ritenuto pertanto ai fini di un'efficace organizzazione per le prestazioni di fecondazione assistita eterologa di dare la facoltà ai centri di PMA interessati, previo riconoscimento dei costi, di utilizzare la banca del seme dell'AOU Careggi sopraccitata, fermo restando la necessità per la richiamata struttura del rispetto dei requisiti e delle procedure previsti dal D.Lgs 191/2007;

Ritenuto infine in un'ottica di omogeneità a livello regionale di predisporre schemi dei consensi informati sulla fecondazione assistita eterologa, quali strumenti di supporto non vincolanti per i Centri di PMA;

Viste la DGR 11/2010 avente per oggetto "Indicazioni per il miglioramento della qualità nel percorso procreazione medicalmente assistita (PMA). Approvazione." e la DGR 23/2012 avente per oggetto "Attribuzione del ruolo di centro di riferimento per il coordinamento delle attività in materia di procreazione medicalmente assistita al centro della USL 12 ed ulteriori indicazioni per il percorso assistenziale delle coppie infertili e sulla formazione degli operatori", inerenti il miglioramento dei percorsi di PMA, con particolare riferimento all'educazione, informazione, e prevenzione delle cause di infertilità;

Ritenuto, anche sulla base delle delibere richiamate al punto precedente, di approfondire alcuni temi connessi alla PMA tramite il Consiglio Sanitario Regionale, finalizzati ai migliori livelli di appropriatezza e di ottimizzazione delle prestazioni, in particolare:

- sviluppo nel sistema regionale di una funzione di filtro per l'accesso ai centri di PMA, che contempli una corretta informazione alle coppie e valutazioni preliminari sulla appropriatezza delle prestazioni di PMA, sia di tipo omologo che eterologo;

- individuazione di un apposito organismo, che operi sulla base di criteri tecnico/scientifici, per la valutazione dell'applicazione delle tecniche di PMA omologhe e eterologhe a coppie la cui partner femminile ha compiuto il 43° anno di età, con oneri a carico del SSR;

- utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donatrici sane;

- possibilità di applicazione delle tecniche di social freezing, consistenti nel congelamento di ovociti di donne fertili in funzione di un utilizzo futuro per auto donazione e donazione;

Atteso che nella seduta del Consiglio Sanitario Regionale del 9 settembre 2014 è stato espresso il parere favorevole al documento "Direttiva sull'espletamento della attività di diagnosi genetica preimpianto (PGD)" (parere n. 83/2014);

Ritenuto pertanto di approvare il documento "Direttiva sull'espletamento della attività di diagnosi genetica preimpianto (PGD)", come allegato C, che è parte integrante e sostanziale del presente atto;

Ritenuto infine di dare mandato al settore competente della Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione sociale di adottare tutte le iniziative necessarie per l'applicazione del presente provvedimento, in particolare gli schemi dei consensi informati sulla fecondazione assistita eterologa;

A voti unanimi

DELIBERA

1. di recepire i contenuti del sopra citato documento approvato in Conferenza delle Regioni e delle Province autonome il 4 settembre 2014 e riportato nell'Allegato A, denominato "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte costituzionale n. 162/2014" che è parte integrante del presente provvedimento, che sostituisce l'allegato B "Direttive sulla Procreazione medicalmente assistita (PMA) eterologa della succitata DGR 650/2014;

2. di modi care quanto precedentemente stabilito dalla delibera di G.R. 1285/2000, relativamente al requisito dell'età della donna per l'accesso alle prestazioni con oneri a carico del SSR, che viene alzato non al compimento del 43° anno, sia per la PMA omologa sia per l'eterologa;

3. di confermare che il numero dei cicli che possono essere effettuati a carico del SSR non può superare, indipendentemente dal tipo di prestazione (omologa, eterologa o mix delle due), un totale di 4 cicli per le prestazioni di I livello o di 3 cicli per il II e III livello;

4. di modi care il Nomenclatore regionale con l'introduzione di nuove prestazioni e le modi che alla prestazioni esistenti riportate nell'allegato B, che costituisce parte essenziale ed integrante del presente atto, denominato "Aggiornamento nomenclatore regionale con le prestazioni di PMA eterologa e determinazione delle tariffe";

5. di dare atto che per quanto riguarda le compensazioni per mobilità interregionale si fa riferimento al documento approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome in data 25 settembre 2014 "Definizione tariffa unica convenzionale per le prestazioni di fecondazione eterologa" (prot. n. 14/121/CR7c/C7), prevedendone l'applicazione per tutte le Regioni e le Province autonome;

6. di dare atto che per quanto riguarda la copertura degli ulteriori costi per il SSR, si fa riferimento all'Intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, rep. n. 82 CSR del 10 luglio 2014, come meglio specificato in premessa

7. di applicare anche alle prestazioni di nuovo inserimento per la PMA eterologa, le medesime regole di compartecipazione alla spesa attualmente vigenti per la fecondazione omologa di cui alla DGR 753/2012;

8. di dare la facoltà ai centri di PMA interessati, previo riconoscimento dei costi, di utilizzare la banca del seme dell'AOU Careggi sopracitata, fermo restando la necessità per la richiamata struttura del rispetto dei requisiti e delle procedure previsti dal D.Lgs 191/2007;

9. di approvare il documento "Direttiva sull'espletamento della attività di diagnosi genetica preimpianto (PGD)", come allegato C, che è parte integrante e sostanziale del presente atto;

10. di dare mandato al Consiglio Sanitario Regionale di approfondire i seguenti temi:

- sviluppo nel sistema regionale di una funzione di filtro per l'accesso ai centri di PMA, che contempri una corretta informazione alle coppie e valutazioni preliminari sulla appropriatezza delle prestazioni di PMA, sia di tipo omologo che eterologo;

- individuazione di un apposito organismo, che operi sulla base di criteri tecnico/scientifici, per la valutazione dell'applicazione delle tecniche di PMA omologhe e eterologhe a coppie la cui partner femminile ha compiuto il 43° anno di età, con oneri a carico del SSR;

- utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donatrici sane;

- possibilità di applicazione delle tecniche di social freezing, consistenti nel congelamento di ovociti di donne fertili in funzione di un utilizzo futuro per auto donazione e donazione;

11. di dare mandato al settore competente della Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione sociale di adottare tutte le iniziative necessarie per l'applicazione del presente provvedimento, in particolare gli schemi dei consensi informati sulla fecondazione assistita eterologa.

Il presente atto è pubblicato integralmente sul BURT ai sensi degli articoli 4, 5 e 5 bis della L.R. 23/2007 e sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'art. 18 della L.R. 23/2007.

Segreteria della Giunta
Il Direttore Generale
Antonio Davide Barretta

SEGUONO ALLEGATI



CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME
14/109/CR02/C7SAN

DOCUMENTO SULLE PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA FECONDAZIONE ETEROLOGA A SEGUITO DELLA SENTENZA DELLA CORTE COSTITUZIONALE NR. 162/2014

PREMESSA

La Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, riunita in seduta straordinaria in data odierna, ha esaminato il testo del documento elaborato dalla Commissione Salute a seguito del lavoro istruttorio condotto dallo specifico gruppo tecnico scientifico di esperti sulla Procreazione Medicalmente Assistita (di seguito PMA).

Preliminarmente le Regioni e PP.AA. sottolineano che hanno preso atto della sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014, n. 162, depositata il 10 giugno 2014 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 18 giugno 2014, che ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del divieto di fecondazione eterologa contenuto nell'articolo 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), che ha innescato riflessioni e ipotesi normative in merito all'applicazione di questa metodica sia a livello ministeriale, che regionale e di società scientifiche.

Considerato che il Governo ha ritenuto di non intervenire con un proprio provvedimento normativo in una materia così delicata per le sue implicazioni etiche lasciando tale competenza al Parlamento, le Regioni e PP.AA. hanno condiviso la responsabilità di fornire indirizzi operativi ed indicazioni cliniche omogenee al fine di rendere immediatamente esigibile un diritto costituzionalmente garantito su tutto il territorio nazionale, dimostrando capacità di *governance* nazionale.

È stato pertanto concordato di definire, in attesa che il Parlamento legiferi in materia, un accordo interregionale che verrà recepito dalle singole Regioni e PP.AA., il quale avrà valenza transitoria, ma che permetterà comunque alle coppie che ne faranno richiesta di poter accedere alla fecondazione eterologa.

Gli indirizzi operativi e le indicazioni cliniche contenute nel presente documento si dovranno applicare alle strutture pubbliche, a quelle accreditate nonché a quelle private non accreditate.

Le Regioni e le PP.AA. considerano che omologa ed eterologa, alla luce della sentenza della Corte Costituzionale, risultano entrambe modalità di PMA riconosciute LEA, anche sulla scorta del parere favorevole espresso in sede di Conferenza Stato – Regioni del 29 aprile 2004 sul riparto delle risorse destinate a favorire l'accesso alle tecniche di PMA, previsto dall'art. 18 della Legge 40/2004.

Ai fini del riconoscimento economico, le Regioni e le PP.AA. evidenziano la necessità di inserire nel DPCM di adeguamento dei LEA, così come definito nel Patto per la Salute 2014-2016, la PMA omologa ed eterologa.

PRESO ATTO della nota dell'8 Agosto 2014 del Ministro della Salute ai Capigruppo Parlamentari con la quale il Ministro sottolinea i cardini principali, che sono condivisi dalle Regioni, sui quali dovrebbe basarsi la organizzazione delle procedura di PMA da donazione, che sono:

- Il recepimento di parte della direttiva 2006/17/CE;
- L'istituzione di un registro nazionale per la tracciabilità donatore-nato;
- La regola della gratuità e volontarietà della donazione di cellule riproduttive;
- Il principio di anonimato del donatore e la sua deroga esclusivamente per esigenze di salute del nato;
- L'introduzione di un limite massimo alle nascite da un medesimo donatore;
- L'introduzione di un limite minimo e massimo di età per i donatori;
- L'introduzione immediata della fecondazione eterologa nei LEA, con relativa copertura finanziaria.

CONSIDERATO che la procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo richiede, rispetto a quella di tipo omologo, un'attività specifica consistente nella selezione dei donatori di gameti, secondo criteri di sicurezza e al fine di garantire la tutela della salute, la regolamentazione tecnica dovrebbe in particolar modo dettagliare:

- I criteri di selezione dei donatori e dei riceventi;
- La precisazione degli esami infettivologici e genetici da effettuare;
- Le regole sull'anonimato dei donatori;
- Il numero di donazioni che sarà possibile effettuare da parte di un donatore/donatrice;
- La tenuta della tracciabilità delle donazioni e degli eventi avversi;
- I criteri che i soggetti interessati dovranno seguire per l'esecuzione della metodica.

La Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, al fine di rendere omogeneo a livello nazionale l'accesso alle procedure eterologhe, ha concordato i seguenti indirizzi operativi per le Regioni e le Province Autonome, che saranno recepiti con delibera di giunta regionale o con specifico provvedimento regionale.

Sulla scorta della sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014, n. 162, con i presenti indirizzi operativi si stabiliscono le disposizioni per consentire l'avvio delle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, comprese quelle che

impiegano gameti maschili e femminili entrambi donati da soggetti diversi dai componenti della coppia ricevente, garantendo la sicurezza e la tutela della salute di tutti i soggetti coinvolti.

La donazione di cellule riproduttive da utilizzare nell'ambito delle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo è atto volontario, altruista, gratuito, interessato solo al "bene della salute riproduttiva" di un'altra coppia. Non potrà esistere una retribuzione economica per i donatori/donatrici, né potrà essere richiesto alla ricevente contributo alcuno per i gameti ricevuti. Non si escludono forme di incentivazione alla donazione di cellule riproduttive in analogia con quanto previsto per donazione di altre cellule, organi o tessuti. Ai donatori con rapporto di lavoro dipendente, ovvero interessati dalle tipologie contrattuali di cui al decreto legislativo 10 settembre 2003, n. 276, e successive modificazioni, possono essere applicate le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali e di trapianto di midollo. L'importazione e l'esportazione di gameti sono consentite, rispettivamente, solo da e verso istituti di tessuti accreditati/autorizzati ai sensi della normativa europea vigente in materia. Si rinvia a quanto disposto dal Decreto Min. Salute del 10 ottobre 2012 attuativo dell'art 9 DLgs 191/07. Inoltre, il procedimento di selezione dei donatori e gli accertamenti di screening devono essere conformi al presente documento.

Centri autorizzati alla pratica della fecondazione eterologa

La normativa europea identifica i Centri di PMA come Istituti dei Tessuti e non individua ulteriori requisiti per i centri che praticino PMA eterologa rispetto ai requisiti necessari alla pratica omologa, perciò solo i centri PMA, conformi alle normative regionali in materia di autorizzazione/accreditamento, risultano parimenti idonei ad effettuare procedure di PMA anche eterologa compresa la fase di selezione dei donatori/donatrici, il recupero e la crioconservazione dei gameti. I trattamenti clinici di fecondazione eterologa ed i corrispondenti risultati dovranno essere comunicati annualmente in forma aggregata (in attesa di appositi approfondimenti da parte del Garante della Privacy) al Registro Nazionale PMA, analogamente a quanto obbligatorio per i trattamenti omologhi.

Requisiti soggettivi delle coppie di pazienti che possono usufruire della donazione di gameti

La metodica di PMA eterologa è eseguibile unicamente qualora sia accertata e certificata una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità. Possono far ricorso alla PMA di tipo eterologo coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi (art 5, legge 40 /2004). Deve ritenersi applicabile anche per la PMA eterologa il limite di età indicato nella previsione contenuta nell'art. 4 L. 40/04 secondo la quale può ricorrere alla tecnica la donna "in età potenzialmente fertile" e comunque in buona salute per affrontare una gravidanza. su suggerimento delle Società Scientifiche, si sconsiglia comunque la pratica eterologa su donne di età >50 anni per l'alta incidenza di complicanze ostetriche. Per la donazione di gameti maschili è comunque rilevante allo stesso modo l'età della partner, con le stesse limitazioni.

Indicazioni cliniche alla fecondazione eterologa

Devono essere certificate dal medico del centro su certificato di accesso alle tecniche PMA e sono sottoelencate.

a) femminili: le indicazioni sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata in cui la donna non possa disporre di propri ovociti validi:

- Donne con ipogonadismo ipergonadotropo;
- Donne in avanzata età riproduttiva ma comunque in età potenzialmente fertile;
- Donne con ridotta riserva ovarica dopo fallimento di fecondazione omologa;
- Donne che sanno di essere affette o portatrici di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato;
- Donne con ovociti e/o embrioni di scarsa qualità o ripetuti tentativi di concepimento falliti tramite tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
- Donne con fattore iatrogeno di infertilità.

b) maschili: le indicazioni alla donazione sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata che determinano l'indisponibilità di spermatozoi utilizzabili.

- Partner maschile con dimostrata infertilità da fattore maschile severo (cioè, azoospermia e oligoastenoteratozoospermia severa o mancata fertilizzazione dopo iniezione intracitoplasmatica di sperma [ICSI]).
- Partner maschile con disfunzione eiaculatoria incurabile.
- Uomini che sanno di essere affetti o portatori di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato.
- Partner maschile con una infezione sessualmente trasmissibile che non può essere eliminata.
- Uomini con fattore iatrogeno di infertilità.
- La partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo.

Selezione dei donatori

La donazione di gameti è consentita ai soggetti di sesso maschile di età non inferiore ai 18 anni e non superiore ai 40 anni, e ai soggetti di sesso femminile di età non inferiore ai 20 anni e non superiore ai 35 anni.

Donatori di gameti maschili

Sono candidabili i seguenti soggetti

1. quelli che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti e non si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;

2. quelli che si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
3. quelli che hanno congelato gameti in passato e non volendo utilizzarli decidono di donarli.

N.B. I gameti dei candidati donatori che rientrano nei punti 2 e 3 potranno essere utilizzati qualora gli stessi rientrino nei criteri generali di selezione dei donatori, inclusi i risultati delle indagini infettivo logiche, genetiche e psicologiche.

Selezione

- La selezione di un donatore dovrebbe essere effettuata da un team composto da endocrinologo/urologo con competenze andrologiche e biologo, con possibilità di consulenza da parte di un genetista ed uno psicologo, sotto la supervisione del Responsabile del Centro.
- I criteri principali nella scelta di un donatore sono il buono stato di salute e l'assenza di anomalie genetiche note all'interno della famiglia (questo deve essere definito attraverso una accurata anamnesi genetica anche mediante un questionario validato da genetisti). Il donatore deve essere in grado di fornire notizie circa lo stato di salute di entrambi i genitori biologici (non deve essere adottato, né concepito a sua volta da donatore di gameti, né figlio di padre/madre non noto);
- Il donatore deve essere in grado di intendere e di volere, in buone condizioni di salute psico-fisica e non presentare nell'anamnesi elementi che indirizzino verso malattie ereditarie e familiari.
- La valutazione dei donatori dovrebbe anche affrontare l'esistenza di potenziali motivi finanziari o emotivi che possono condizionare la donazione.
- La selezione dei donatori con fertilità provata è cosa auspicabile ma non obbligatoria.
- E' raccomandabile una valutazione e consulenza psicologica, per tutti i donatori di seme. La valutazione dovrebbe includere un colloquio clinico e, se necessario, test psicologici.
- Nessun proprietario, operatore, direttore del laboratorio o dipendente del centro che esegue l'inseminazione può essere utilizzato come donatore.
- Né il medico del paziente né l'esecutore dell'inseminazione può essere donatore del seme.
- Sono esclusi dalla donazione uomini che abbiano esposizione professionale ad alto rischio per tossicità riproduttiva (radiazioni o sostanze chimiche)
- Sono esclusi dalla possibilità di donare gameti i pazienti che abbiano effettuato e concluso trattamenti con chemioterapici o radioterapia da meno di due anni

Test e screening per controllo dei donatori

Test del seme

Si consiglia di analizzare più di un campione seminale (ciascuno dopo un'astinenza di 2 - 5 giorni) prima di procedere con una più approfondita valutazione del candidato donatore.

Il campione deve essere esaminato entro 1-2 ore dopo l'eiaculazione in un contenitore sterile. I criteri utilizzati per giudicare la normalità del campione possono variare tra i laboratori. Ci sono standard non uniformemente accettati, ma, in generale, possono essere applicati i criteri minimi per definire normale il campione di seme. Si dovrebbero utilizzare solo campioni seminali con valori al di sopra del 50% centile dei valori di riferimento del WHO (linee guida internazionali) per quanto riguarda concentrazione e motilità progressiva.

Test di crioconservazione/scongelo: Il recupero dopo scongelamento deve fornire una percentuale di spermatozoi dotati di motilità rettilinea > 50% di quello del seme pre-crioconservazione.

Valutazione genetica

Devono essere eseguiti in tutti i donatori il cariotipo e il test per rilevare lo stato di portatore di fibrosi cistica ed eventualmente l'elettroforesi emoglobina per la ricerca delle emoglobine patologiche in base al risultato dell'emocromo (MCV ridotto). Eventuali approfondimenti genetici saranno considerati sulla base del risultato della valutazione genetica anamnestica.

Storia medica e valutazione clinica

I donatori devono essere sani e con anamnesi negativa per malattie ereditarie.

Deve essere raccolta accuratamente la storia personale e sessuale per escludere donatori ad alto rischio per HIV, malattie sessualmente trasmissibili, o altre infezioni trasmissibili attraverso la donazione di gameti. Il donatore deve essere sottoposta ad una accurata visita medica.

Analisi di laboratorio

Non esiste un metodo per garantire in maniera assoluta che nessun agente infettivo possa essere trasmesso con l'inseminazione con donazione di seme. Comunque le seguenti linee guida, combinate con un'adeguata anamnesi e l'esclusione di soggetti ad alto rischio per HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili, possono significativamente ridurre tali rischi. Si richiede che vengano eseguiti i seguenti test, conformemente all'allegato II, punto 1.1 del Dlgs 16/2010, utilizzando metodi appropriati, allo scopo di determinare l'ammissibilità dei donatori. I risultati negativi devono essere documentati prima dell'uso di spermatozoi del donatore (I centri che utilizzano spermatozoi procurandoseli da una banca o da altro centro PMA, devono possedere la documentazione degli esami eseguiti)

- HBsAg o HBV-NAT, HBs Ab, HBcAb IgG e IgM ,
- Ab anti HCVAb o HCV-NAT

- HIV 1/2 ab (IV generazione) o HIV-NAT
- Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM
- TPHA-VDRL
- HTLV I e II (L'esame degli anticorpi HTLV va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta prevalenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree).

I campioni di sangue vanno prelevati al momento di ogni singola donazione, se eseguite a distanza superiore di 90 giorni.

Le donazioni di gameti sono messe in quarantena per almeno 180 giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. In caso di conferma della negatività degli esami il campione potrà essere utilizzato. Fa eccezione il caso in cui il campione di sangue prelevato al momento della donazione venga sottoposto a test con tecnica di amplificazione nucleica (NAT) per HIV, HBV, e HCV, purchè eseguita il più possibile vicino alla donazione; in tal caso i gameti possono essere utilizzati senza attendere il periodo di quarantena. I risultati di queste indagini devono essere disponibili prima dell'utilizzo dei gameti.

Oltre agli esami sierologici i donatori di gameti maschili dovranno essere sottoposti a :

- Spermiocoltura, urinocoltura, ricerca di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis nel liquido seminale o nelle urine o nel tampone uretrale/urine primo mitto.
- Gruppo sanguigno e fattore Rh
- Analisi chimico-cliniche di base (emocromo, glicemia, creatinina, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, G6PDH).

Gestione dei risultati di laboratorio

La positività ai test eseguiti dovrebbe essere verificata prima di notificarla al potenziale donatore. Se la positività venisse confermata, l'individuo dovrebbe essere indirizzato ad una appropriata consulenza e work up clinico.

Risultati falsi positivi per la sifilide ottenuti utilizzando saggi non treponemici e che si confermano negativi con saggi treponemici risultano idonei per la donazione.

È opportuno che il partner, in ogni coppia che richiede inseminazione con seme donato, sia sottoposto ad una valutazione clinica appropriata e a test infettivologici allo scopo di risolvere eventuali problemi medico/legali che potrebbero sorgere qualora il partner sierconverta durante o dopo l'inseminazione.

Donatrici di gameti femminili

La donazione degli ovociti richiede stimolazione ovarica con monitoraggio e recupero degli ovociti. Comporta quindi, a differenza della donazione di gameti maschili, considerevoli disagio e rischi per la donatrice.

Sono candidabili i seguenti soggetti

1. Donne che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti e non si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
2. Donne che si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
3. Donne che hanno congelato gameti in passato e non volendo utilizzarli decidono di donarli.

N.B. I gameti dei candidati donatori che rientrano nei punti 2 e 3 potranno essere utilizzati qualora gli stessi rientrino nei criteri generali di selezione dei donatori, inclusi i risultati delle indagini infettivo logiche, genetiche e psicologiche.

Selezione

È fortemente raccomandato per la donatrice degli ovociti e per il suo partner (se esistente) una valutazione e consulenza psicologica fornita da un professionista qualificato.

- La selezione di una donatrice dovrebbe essere effettuata da un team composto da ginecologo e biologo con possibilità di consulenza da parte di un genetista ed uno psicologo, sotto la supervisione del Responsabile del Centro.
- I criteri principali nella scelta di una donatrice sono il buono stato di salute e l'assenza di anomalie genetiche note all'interno della famiglia (questo deve essere definito attraverso una accurata anamnesi genetica anche mediante un questionario validato da genetisti). La donatrice deve essere in grado di fornire notizie circa lo stato di salute di entrambi i genitori biologici (non deve essere adottato, né concepito a sua volta da donatore di gameti, né figlio di padre/madre non noto);
- La donatrice deve essere in grado di intendere e di volere, in buone condizioni di salute psico-fisica e non presentare nell'anamnesi elementi che indirizzino verso malattie ereditarie e familiari.
- La valutazione delle donatrici dovrebbe anche affrontare l'esistenza di potenziali motivi finanziari o emotivi che possono obbligare alla donazione.
- Nessuna proprietaria, operatrice, direttrice del laboratorio o dipendente del centro dove si esegue lo screening per la donazione di ovociti può essere la donatrice degli ovociti.
- Né il medico del paziente né l'esecutore dell'inseminazione può essere donatore di ovociti.
- Sono escluse dalla donazione donne che abbiano esposizione professionale ad alto rischio per tossicità riproduttiva (radiazioni o sostanze chimiche)
- Sono escluse dalla possibilità di donare gameti le pazienti che abbiano effettuato e concluso trattamenti con chemioterapici o radioterapia da meno di due anni

Tests e screening per controllo delle donatrici di ovociti

Valutazione genetica

Devono essere eseguiti in tutte le donatrici il cariotipo e il test per rilevare lo stato di portatore di fibrosi cistica ed eventualmente l'elettroforesi emoglobina per la ricerca delle emoglobine patologiche in base al risultato dell'emocromo (MCV ridotto). Eventuali approfondimenti genetici saranno considerati sulla base del risultato della valutazione genetica anamnestica.

Storia medica e valutazione clinica

Le donatrici devono essere sane e con anamnesi negativa per malattie ereditarie. La potenziale donatrice dovrà presentare delle caratteristiche cliniche (ormonali ed ecografiche) compatibili con una donazione di ovociti adeguata, avere cicli mestruali regolari con assenza di patologia ovarica ed endocrinologica.

Deve essere raccolta accuratamente la storia personale e sessuale per escludere donatori ad alto rischio per HIV, malattie sessualmente trasmissibili, o altre infezioni trasmissibili attraverso la donazione di gameti. La donatrice deve essere sottoposta ad una accurata visita medica.

Analisi di laboratorio

Non esiste un metodo per garantire in maniera assoluta che nessun agente infettivo possa essere trasmesso attraverso la donazione di ovociti. Comunque le seguenti linee guida, combinate con un'adeguata anamnesi e l'esclusione di soggetti ad alto rischio per HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili, possono significativamente ridurre tali rischi. Si richiede che vengano eseguiti i seguenti test, conformemente all'allegato II, punto 1.1 del Dlgs 16/2010, utilizzando metodi appropriati, allo scopo di determinare l'ammissibilità delle donatrici, e che i risultati negativi siano documentati prima dell'uso degli ovociti della donatrice. (I centri che utilizzano ovociti procurandoseli da altro centro PMA, devono possedere la documentazione degli esami eseguiti)

- HBsAg o HBV-NAT, HBs Ab, HBcAb IgG e IgM,
- Ab anti HCVAb o HCV-NAT
- HIV 1/2 ab (IV generazione) o HIV-NAT
- Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM
- TPHA-VDRL
- HTLV I e II (L'esame degli anticorpi HTLV va effettuato su donatrici che vivono in aree ad alta prevalenza o ne sono originarie o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree).

I campioni di sangue vanno prelevati al momento di ogni singola donazione.

Quarantena degli ovociti: il congelamento degli ovociti non può essere eseguito in modo standardizzato; pertanto, la messa in quarantena degli ovociti non consente risultati di sopravvivenza e di gravidanza sovrapponibili all'utilizzo di ovociti freschi in modo

standardizzato. In caso di utilizzo di ovociti freschi va effettuato sempre uno screening con esami virologici in PCR Real Time (NAT per HIV, HBV, e HCV). Resta comunque necessario effettuare i test sierologici previsti.

Nel caso di ovociti crioconservati, le donazioni sono messe in quarantena per almeno 180 giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. In caso di conferma della negatività degli esami il campione potrà essere utilizzato. I risultati di queste indagini devono essere disponibili prima dell'utilizzo dei gameti.

Oltre agli esami sierologici le donatrici di ovociti dovranno essere sottoposte ai seguenti esami:

- Gruppo sanguigno e fattore Rh
- Analisi chimico-cliniche di base (emocromo, glicemia, creatinina, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, G6PDH).
- Tampone vaginale e cervicale con ricerca di *Neisseria Gonorrhoeae*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Chlamydia Trachomatis*.

Inoltre sono consigliabili un PAP-test o HPV-test ed un'ecografia mammaria eseguiti nell'ultimo anno.

Gestione dei risultati di laboratorio

La positività ai test eseguiti dovrebbe essere verificata prima di notificarla alla potenziale donatrice. Se la positività venisse confermata, l'individuo dovrebbe essere indirizzato ad una appropriata consulenza e work up clinico.

Risultati falsi positivi per la sifilide ottenuti utilizzando saggi non treponemici e che si confermano negativi con saggi treponemici risultano idonei per la donazione.

Scelta delle caratteristiche fenotipiche del donatore

Non è possibile per i pazienti scegliere particolari caratteristiche fenotipiche del donatore, al fine di evitare illegittime selezioni eugenetiche. In considerazione del fatto che la fecondazione eterologa si pone per la coppia come un progetto riproduttivo di genitorialità per mezzo dell'ottenimento di una gravidanza, il centro deve ragionevolmente assicurare la compatibilità delle principali caratteristiche fenotipiche del donatore con quelle della coppia ricevente.

Anonimato dei donatori e tutela della riservatezza

Ferma restando la regola di anonimato di cui all'articolo 14 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e successive modificazioni, la donazione deve essere anonima (cioè non deve essere possibile per il donatore risalire alla coppia ricevente e viceversa). I dati clinici del donatore/donatrice potranno essere resi noti al personale sanitario solo in casi straordinari, dietro specifica richiesta e con procedure istituzionalizzate, per eventuali problemi medici della prole, ma in nessun caso alla coppia ricevente. L'accessibilità alla informazione sarà gestita informaticamente con il controllo di tracciabilità. I donatori/donatrici non hanno diritto di conoscere l'identità del soggetto nato per mezzo di queste tecniche e il nato non potrà conoscere l'identità del donatore/donatrice.

Eventuali modifiche introdotte alla disciplina dell'anonimato della donazione successivamente alla applicazione del presente documento dovranno comunque garantire l'anonimato ai donatori che hanno donato prima dell'entrata in vigore della nuova disciplina. Le persone che partecipano a programmi di donazione dovrebbero essere certi che la loro riservatezza sarà rispettata.

Consenso informato per donatori/donatrici

È essenziale per il/la donatore/donatrice firmare un consenso informato, che dovrebbe includere un fermo diniego di non avere nessun conosciuto fattore di rischio per malattie sessualmente trasmissibili e malattie genetiche. È necessario che il/la donatore/donatrice riconosca nel consenso informato la sua responsabilità di notificare al programma di donazione eventuali cambiamenti nel suo stato di salute o di fattori di rischio. Il/la donatore/donatrice deve anche specificare se accetta che i suoi gameti vengano utilizzati anche a scopo di ricerca, se non più utilizzabili per ulteriori donazioni.

Ai fini della manifestazione del consenso informato, e fermo restando quanto previsto dall'articolo 6 della legge 19 febbraio 2004, n. 40, e dall'articolo 13 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e successive modificazioni, al donatore deve essere data comunicazione della possibilità di essere contattato nei casi e con le modalità descritte nel capitolo "Anonimato dei donatori e tutela della riservatezza" e deve darne apposito consenso.

Il consenso informato dovrà riportare che, sulla base dell'art. 9 comma 3 della Legge 40/2004, il donatore di gameti non acquisisce alcuna relazione giuridica parentale con il nato e non può far valere nei suoi confronti alcun diritto né essere titolare di obblighi.

Tutte le donatrici di ovociti devono essere informate esplicitamente dei rischi e degli effetti collaterali connessi con la stimolazione ovarica e recupero degli ovociti; questa consulenza deve essere documentata nel consenso medico informato.

I donatori devono essere liberi di revocare, in qualsiasi momento e senza alcuna spesa o pretesa economica, da parte del Centro di PMA che ha effettuato la raccolta e/o di quello che intendeva utilizzare i gameti, il consenso prestato per l'ulteriore impiego dei loro gameti.

Consenso informato della coppia che riceve la donazione

Oltre a tutte le informazioni previste per le analoghe tecniche di primo e secondo livello di PMA, per tutti gli aspetti sovrapponibili delle tecniche omologhe ed eterologhe, e per le implicazioni legali della esecuzione delle tecniche stesse in ordine al ritiro del consenso informato e al riconoscimento della maternità e paternità del nato, la coppia ricevente le cellule riproduttive deve essere compiutamente informata sulla circostanza che risulta impossibile diagnosticare e valutare tutte le patologie genetiche di cui risultassero eventualmente affetti il donatore/donatrice con ogni effetto consequenziale in relazione alla eventuale imputazione della responsabilità. La coppia deve essere a conoscenza che il rischio di malattie e anomalie congenite nella prole risulta sovrapponibile a quello della popolazione generale. Particolare attenzione andrà posta agli aspetti psicologici, etici e sociali.

Numero di donazioni

Le cellule riproduttive di un medesimo donatore non potranno determinare più di dieci nascite. Tale limite può essere derogato esclusivamente nei casi in cui una coppia, che abbia già avuto un figlio tramite procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, intenda sottoporsi nuovamente a tale pratica utilizzando le cellule riproduttive del medesimo donatore. Il Centro PMA che utilizza i gameti dei donatori/donatrici deve registrare i dati della gravidanza ottenuta (positività beta-HCG, gravidanza clinica in evoluzione), la successiva nascita, eventuali aborti ed eventuali malformazioni del neonato. Qualora la gravidanza non dovesse portare alla nascita di un feto vivo, la procedura non va considerata tra le dieci nascite consentite.

Tracciabilità ed eventi avversi

I centri PMA garantiscono la tracciabilità del percorso delle cellule riproduttive dalla donazione all'eventuale nascita. Si applicano tutte le disposizioni vigenti in materia di donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule umani.

I centri devono assicurare il mantenimento del livello più alto possibile di sicurezza nella manipolazione e nella conservazione dei gameti. La regolamentazione e le procedure di manipolazione e di conservazione dei gameti sono definite dalla normativa attualmente in vigore. Devono essere applicate nel laboratorio le appropriate procedure per il controllo di qualità.

I gameti devono essere raccolti presso il Centro che esegue la crioconservazione. Il centro PMA che pratica l'eterologa deve avere un archivio dedicato (cartaceo ed elettronico) dove verranno conservate le cartelle cliniche dei donatori e accessibile solo da personale sanitario autorizzato. Solo su motivata richiesta dell'Autorità Giudiziaria o dell'autorità di controllo (Regione/CNT), il Responsabile dell'Istituto di tessuti potrà fornire i dati utili per risalire al donatore. I records relativi a ciascun donatore (di screening e i risultati dei test) devono essere mantenuti per almeno 30 anni dall'utilizzo.

Nelle more della istituzione di un archivio centralizzato delle donazioni di gameti, che consenta di rilevare eventuali plurime donazioni dello stesso donatore in diverse sedi e di tenere sotto controllo il numero delle nascite ottenute, in modo che non superi quanto consentito, ed in attesa della normativa comunitaria prevista per il 2015 sulla codifica delle singole donazioni, in via transitoria è previsto che il donatore/donatrice deve mettere a disposizione di un solo centro i propri gameti e di tale prassi deve essere informato prima della donazione. Al fine di evitare che uno stesso donatore si rivolga a più banche, il donatore/donatrice deve dichiarare, sotto la propria responsabilità, di non aver effettuato donazioni in altri centri. Sarà quindi compito del Centro stesso registrare le gravidanze ottenute con gameti del donatore in modo che non superino il numero consentito.

L'esito clinico di ogni ciclo di inseminazione deve essere registrato così come la segnalazione di qualsiasi evento avverso comprese le malattie ereditarie identificate in fase pre-natale o post-natale. Nel caso in cui una malattia ereditaria precedentemente non identificata si diagnostichi in un bambino nato da donazione anonima, il donatore e il ricevente dovrebbero essere testati e ulteriori campioni del donatore non dovrebbero essere

donati. Se il donatore è risultato essere il portatore della malattia ereditaria, tutti i destinatari dei gameti donati devono essere messi al corrente. Devono essere conservati records dei donatori come fonte di dati medici per qualsiasi nato (obbligo di comunicazione al CNT e al Registro PMA di evento avverso).

Fattibilità e aspetti finanziari della fecondazione omologa ed eterologa

La Conferenza delle Regioni e delle province autonome ha sottolineato l'urgente necessità dell'inserimento nei LEA delle tecniche di PMA omologa e di quella eterologa.

Inoltre, ha ritenuto necessario che per la PMA eterologa le strutture pubbliche e quelle accreditate siano pronte ad effettuare queste metodiche, attraverso una quantificazione economica omogenea tra le Regioni e Province Autonome mediante il riconoscimento delle prestazioni delle attività svolte da parte del SSN.

Per quanto riguarda i cicli di omologa, si propongono dei criteri di accesso a carico del SSN, che comprendono l'età della donna (fino al compimento del 43 anno) ed il numero di cicli che possono essere effettuati nelle strutture sanitarie pubbliche (massimo 3), e propone gli stessi criteri d'accesso anche per la PMA eterologa.

Molte Regioni hanno già recepito queste indicazioni nelle rispettive autonomie.

Per una puntuale analisi dei costi della PMA eterologa da utilizzare anche in questa fase transitoria, così come è stato per le tecniche di PMA omologa, è stato condiviso di coinvolgere in tempi ristretti esperti della materia per analizzare nel complesso tutti gli aspetti.

La possibilità di inserire anche la PMA eterologa nei LEA dovrebbe considerare i seguenti passaggi:

1. Valutazioni cliniche dei donatori
2. Indagini di screening per la selezione dei donatori
3. Test del seme e crioconservazione dei gameti
4. Eventuale rimborso per giornate di lavoro perdute dei/delle donatori/donatrici
5. Indagini cliniche e di screening nei riceventi e nei loro partner
6. Impiego farmacologico per l'induzione dell'ovulazione
7. Preparazione al transfer per la donna ricevente
8. Monitoraggio ecografico dell'ovulazione e prelievo degli ovociti.

La valutazione economica delle tecniche di fecondazione eterologa da questa fase in poi si identifica con le tecniche di PMA omologhe.

Roma, 4 settembre 2014

ALLEGATO B

| NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI | | | | | | | | | |
|--|--------|---------|---|----------|---|--|--|--|--|
| NOTA | BRANCA | CODICE | DESCRIZIONE | TARIFFA | OPERAZIONE EFFETTUATA | PRESTAZIONI EROGABILI SOLO CONFORMEMENTE ALLE SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICO-DIAGNOSTICHE (Allegato 2 nomenclatore) | NOTE | | |
| R* | T | 69.92 | INSEMINAZIONE INTRAUTERINA Incluso: Capacitazione di materiale seminale(69.92.1) e Monitoraggio della ovulazione (69.92.2) | 475,00 | Modifica condizioni clinico - diagnostiche per l'erogabilità e nota | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a tre volte (4 cicli, intesi come PMA di 1° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. | | |
| H | T | 69.92.1 | CAPACITAZIONE DEL MATERIALE SEMINALE | 13,00 | | | | | |
| I | T | 69.92.2 | MONITORAGGIO DELLA OVULAZIONE | 385,00 | | | La tariffa è comprensiva delle prestazioni cod. 88.78.1 (una media di 7 ecografie), cod. 90.19.2 e cod. 90.27.5. | | |
| IHR* | T | 69.92.3 | FECONDAZIONE IN VITRO CON O SENZA INSEMINAZIONE INTRACITOPLASMATICA Incluso: Monitoraggio della ovulazione (69.92.2) | 1.826,00 | Modifica condizioni clinico - diagnostiche per l'erogabilità e nota | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. | | |

ALLEGATO B

| NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI | | | | | | | |
|--|--------|---------|--|----------|---|--|--|
| NOTA | BRANCA | CODICE | DESCRIZIONE | TARIFFA | OPERAZIONE EFFETTUATA | PRESTAZIONI EROGABILI SOLO CONFORMEMENTE ALLE SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICO-DIAGNOSTICHE (Allegato 2 nomenclatore) | NOTE |
| IHR* | T | 69.92.4 | FECONDAZIONE IN VITRO CON INSEMINAZIONE INTRACITOPLASMATICA E PRELIEVO MICROCHIRURGICO DEGLI SPERMATOZOI Incluso: Monitoraggio della ovulazione (69.92.2) | 2.549,00 | Modifica condizioni clinico - diagnostiche per l'erogabilità e nota | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. |
| IR* | T | 69.93.1 | INSEMINAZIONE INTRAUTERINA DA DONAZIONE DI GAMETI MASCHILI Incluso: Monitoraggio della ovulazione (69.92.2) Codificare anche la specifica voce di reperimento dei gameti | 555,00 | Inserimento | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a tre volte (4 cicli). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000 |
| IHR* | T | 69.93.2 | FECONDAZIONE IN VITRO DA DONAZIONE DI GAMETI MASCHILI Incluso: Monitoraggio della ovulazione (69.92.2) Codificare anche la specifica voce di reperimento dei gameti | 1.919,00 | Inserimento | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. |

ALLEGATO B

| NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI | | | | | | | | | |
|--|--------|---------|--|----------|-----------------------|--|---|--|--|
| NOTA | BRANCA | CODICE | DESCRIZIONE | TARIFFA | OPERAZIONE EFFETTUATA | PRESTAZIONI EROGABILI SOLO CONFORMEMENTE ALLE SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICO-DIAGNOSTICHE (Allegato 2 nomenclatore) | NOTE | | |
| IHR* | T | 69.93.3 | FECONDAZIONE IN VITRO DA DONAZIONE DI OVOCITI Codificare anche la specifica voce di reperimento dei gameti | 1.133,00 | Inserimento | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. Nel caso in cui la donazione sia di entrambi i gameti (maschile e femminile) dovranno essere codificati entrambi i percorsi di riferimento | | |
| IHR* | T | 69.93.4 | FECONDAZIONE IN VITRO DA DONAZIONE DI OVOCITI E PRELIEVO MICROCHIRURGICO DEGLI SPERMATOZOI Codificare anche la specifica voce di reperimento dei gameti | 1.856,00 | Inserimento | La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 42 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni) | La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000. | | |
| I | T | 69.93.A | REPERIMENTO GAMETI MASCHILI DA DONATORE | 100,00 | Inserimento | Solo in associazione alle prestazioni 69.93.1, 69.93.2, 69.93.3 | La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni sui donatori connesse alla attività di reperimento di gameti, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. | | |

ALLEGATO B

| NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI | | | | | | | | | |
|--|--------|---------|--|----------|-----------------------|---|---|--|--|
| NOTA | BRANCA | CODICE | DESCRIZIONE | TARIFFA | OPERAZIONE EFFETTUATA | PRESTAZIONI EROGABILI SOLO CONFORMEMENTE ALLE SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICO-DIAGNOSTICHE (Allegato 2 nomenclatore) | NOTE | | |
| I | T | 69.93.B | REPERIMENTO GAMETI MASCHILI DA BANCHE | 400,00 | Inserimento | Solo in associazione alle prestazioni 69.93.1, 69.93.2, 69.93.3 | La tariffa include tutti i costi dei servizi di reperimento dei gameti forniti da banche/istituti/centri, compresa la preparazione, lavorazione e spedizione. | | |
| I | T | 69.93.C | REPERIMENTO OVOCITI DA DONNA CHE STA EFFETTUANDO UN CICLO DI PMA | 727,00 | Inserimento | Solo in associazione alle prestazioni 69.93.3, 69.93.4 | La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni sulla donatrice connesse alla attività di reperimento di gameti, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. | | |
| I | T | 69.93.D | REPERIMENTO OVOCITI DA DONNA CHE NON STA EFFETTUANDO UN CICLO DI PMA | 1.719,00 | Inserimento | Solo in associazione alle prestazioni 69.93.3, 69.93.4 | La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni sulla donatrice connesse alla attività di reperimento di gameti, ivi compresi farmaci per la stimolazione ovarica e specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. | | |
| I | T | 69.93.E | REPERIMENTO OVOCITI DA BANCHE | 2.800,00 | Inserimento | Solo in associazione alle prestazioni 69.93.3, 69.93.4 | La tariffa include tutti i costi dei servizi di reperimento dei gameti forniti da banche/istituti/centri, compresa la preparazione, lavorazione e spedizione. | | |

Allegato C

Direttiva sull'espletamento della attività di diagnosi genetica preimpianto (PGD)

1) INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

La Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD) è una procedura, complementare alle tecniche di diagnosi prenatale, che permette di identificare la presenza di malattie genetiche mendeliane o di alterazioni cromosomiche di tipo numerico (aneuploidie) o strutturali (traslocazioni, delezioni, duplicazioni, inversioni), in embrioni generati *in vitro* da coppie a elevato rischio riproduttivo.

La PGD combina l'utilizzo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) con le più innovative ricerche in campo genetico. I pazienti che richiedono l'accesso alle tecniche di diagnosi preimpianto inizieranno un trattamento di PMA, che permetterà il recupero degli ovociti da fertilizzare con gli spermatozoi paterni. Una volta ottenuta la fecondazione, dagli embrioni ai primi stadi di sviluppo si preleverà una o più cellule il cui DNA sarà analizzato in maniera specifica, in relazione al tipo di malattia genetica o cromosomica da diagnosticare. Gli embrioni che risulteranno non affetti dalla patologia genetica, verranno trasferiti in utero al fine di generare una gravidanza senza la specifica malattia.

2) INDICAZIONI ALLA PGD

Le indicazioni per la diagnosi preimpianto sono le medesime previste per la diagnosi prenatale*.

Attualmente la PGD viene presa in considerazione per i seguenti gruppi di pazienti:

- Coppie portatrici di **malattie monogeniche** (es. Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, etc.), che possono essere trasmesse alla prole;
- Pazienti portatori di **alterazioni cromosomiche strutturali** (es. traslocazioni, delezioni, duplicazioni o inversioni). Chi è portatore di traslocazioni bilanciate è perfettamente sano, ma un'alta percentuale dei suoi gameti può presentare gravi anomalie cromosomiche, che il più delle volte impediscono il concepimento sia naturale che assistito. Queste persone hanno una probabilità inferiore alla media di mettere al mondo figli sani, ma la PGD consente loro di selezionare gli embrioni privi di alterazioni cromosomiche strutturali sbilanciate, evitando di conseguenza la nascita di bambini con alterazioni cromosomiche gravi e migliorando l'*outcome* riproduttivo di queste coppie.
- Pazienti portatori di un **mosaicismo cromosomico**, cioè pazienti con un cariotipo alterato a causa della presenza di linee cellulari a mosaico a carico dei un cromosoma.

* I requisiti soggettivi per accedere alla PGD posto la strumentalità della tecnica rispetto alla PMA, sono indicati agli artt 1 e 4 L. 40/04: stato di sterilità/infertilità di coppia eterosessuale coniugata o convivente in età potenzialmente fertile.

3) IL PERCORSO PER IL TRATTAMENTO DI PGD

L'attuazione del protocollo di PGD segue uno schema articolato che implica il coinvolgimento e la stretta coordinazione di due diverse unità, i *team* del centro di procreazione assistita e del laboratorio di biologia molecolare (Centro di PGD).

L'*iter* del trattamento per la PGD prevede una serie di *step* così articolati:

3.1 LA CONSULENZA

Prima dell'esame è indispensabile che i pazienti abbiano fatto ricorso ad una **consulenza genetica**, effettuata di norma da un genetista specialista in genetica medica. Uno dei primi passi fondamentali nel percorso di una diagnosi genetica preimpianto è rappresentato dall'esigenza di fornire al

paziente, precedentemente all'esame (**consulenza pre-test**), una adeguata informazione sulla procedura e sui relativi risultati ottenibili.

Prima di affrontare le diverse fasi della PGD, è infatti indispensabile che la coppia effettui un **colloquio informativo**, con un professionista qualificato, consistente nell'illustrazione delle tecniche utilizzate in PGD, nel prospettare la strategia diagnostica più idonea per il caso specifico, discutere sui rischi della procedura, descrivere l'esperienza del centro nella diagnosi preimpianto .

Alla consulenza genetica pre-test, si aggiunge l'esigenza di illustrare alla coppia, prima del transfer degli embrioni in utero (**consulenza post-test**), i risultati delle analisi svolte, discutendo sulla relativa attendibilità nel caso specifico e sui possibili provvedimenti attuabili sulla base dei risultati del test.

L'attività sopra descritta può essere effettuata da un professionista qualificata.

Il processo di consulenza genetica si propone di aiutare la persona a rischio genetico:

- a comprendere la componente genetica della malattia e il rischio di trasmetterla;
- a comprendere le opzioni disponibili nell'affrontare il rischio di malattia;
- a comprendere le opzioni procreative;
- ad affrontare le scelte più appropriate, in rapporto al rischio e alle aspirazioni dei familiari.

Durante la consulenza dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti aspetti:

- approfondita descrizione della patologia genetica;
- calcolo del rischio nella prole della coppia;
- illustrazione delle procedure utilizzabili per ridurre questo rischio.
- La consulenza deve essere informativa della patologia, dei rischi, delle possibilità diagnostiche, della prognosi e della possibile terapia (almeno quando si tratta di ricorrenza nella coppia di malattie genetiche).
- Entrambi i partner dovrebbero partecipare alla consulenza;
- La consulenza non deve essere in alcun modo di tipo direttivo, permettendo alla coppia di raggiungere una propria personale conclusione rispetto alla scelta di sottoporsi alla PGD;

La suddetta consulenza genetica, come previsto dalle linee guida nazionali ed internazionali, è solitamente associata all'analisi genetica che ha portato a conoscenza il paziente circa il suo status di portatore di una determinata patologia genetica o cromosomica. Infatti, molte coppie vengono indirizzati verso un trattamento di PGD perché hanno scoperto di essere portatori di una specifica malattia genetica o alterazione cromosomica, e sono quindi già in possesso di consulenza genetica relativa a quella specifica patologia.

Infine, la coppia dovrà ricevere anche una adeguata **consulenza** e informazione circa il **ciclo di PMA** a cui si dovrà sottoporre, dopo avere superato un adeguato iter diagnostico dell'apparato riproduttivo della coppia all'interno di una corretta impostazione clinica pre-PMA dal punto di vista ginecologico e andrologico. Tale consulenza non differisce sostanzialmente da quella delle altre coppie infertili che vanno incontro a PMA, ma deve tenere in conto di alcuni aspetti peculiari relativi alla diagnosi preimpianto, quali un'attenta valutazione della riserva ovarica ed una approfondita discussione delle metodiche di produzione e prelievo dei gameti e della eventuale crioconservazione embrionaria.

3.2 TRATTAMENTO DI PMA

Requisiti Centro PMA che esegue prelievo di materiale per PGD (Transport PGD)- Parte relativa alla clinica

Premessa

La diagnosi genetica pre-impianto (PGD) è una complessa procedura che, come noto, chiama in cause diverse unità ma che prevede sempre un ciclo PMA. Sono quindi necessari dei *pre-requisiti* inerenti al trattamento PMA e degli *accordi specifici preliminari* tra le varie Unità. Anche se in stretta collaborazione con una Unità di Genetica Medica e con il laboratorio che eseguirà la diagnosi molecolare, il Centro PMA al quale la paziente accede per la PGD ha la responsabilità primaria della gestione della paziente e di tutte le fasi del processo. E quindi assolutamente necessario che il centro possieda dei *requisiti specifici*, oltre quelli richiesti per la PMA convenzionale. Ed una perfetta programmazione ed organizzazione sono ancora più necessarie in quanto la PGD non ha ancora raggiunto la standardizzazione tipica di altri test di diagnosi genetica (inclusa la diagnosi pre-natale). Tutti i centri che afferiscono alla Unità centralizzata di PGD devono inoltre condividere protocolli comuni, ma nello stesso tempo devono essere in grado di affrontare necessità “uniche” di singoli casi che possano giustificare la deviazione da tali protocolli. E tutto quanto premesso richiede *una conoscenza approfondita di tutti gli aspetti della PGD da parte dei medici PMA*.

Pre-requisiti

- Certificazioni varie richieste a livello regionale, nazionale ed europeo.
- Disponibilità di tutte le metodiche e procedure della PMA di II e III livello, incluso coltura a blastocisti e crioconservazione (possibilmente con vitrificazione) di ovociti , embrioni e blastocisti.
- Sistema di controllo e miglioramento della Qualità secondo la normativa vigente;
- Sistemi di verifica interna ed esterna secondo la normativa vigente;
- Biologi/embriologi di provata esperienza.

Accordi preliminari

Il centro PMA e il centro PGD devono stipulare un formale accordo sulla base di protocollo standard predisposto dalla Regione Toscana in cui chiarire *tutti i dettagli e le responsabilità nei confronti dei pazienti, della procedura di trasporto del materiale, dell'invio e della interpretazione dei risultati, della relativa documentazione e della relazione finale al paziente*.

I due centri devono creare linee di comunicazioni chiare e rapide ed ogni comunicazione deve essere documentata con procedure od istruzioni specifiche per il controllo della Qualità. Fin dall'inizio, deve essere chiarito come *le informazioni* vengono trasmesse alle coppie in trattamento, sia riguardo lo sviluppo embrionale che le varie tappe della PGD, a seconda che si utilizzino blastomeri o cellule della blastocisti.

I centri devono inoltre preparare e condividere un *consenso informato specifico alla PGD*, che contenga tutte le informazioni relative alle potenzialità ed ai limiti della PGD, alle percentuali di mancata diagnosi, di falsi positivi e negativi legate alla tecnica ed alle loro implicazioni mediche ed etiche, alle percentuali di successo, ai rischi futuri (attualmente solo “potenziali”) della PGD sui nati, ecc. Il consenso deve inoltre contenere esplicita informazione e sottoscrizione del destino degli embrioni risultati “affetti ” in accordo alle disposizioni legislative e del fatto che la PGD non è ancora considerata alternativa alla diagnosi pre-natale (la conferma pre-natale è ancora raccomandata). Deve inoltre risultare chiaro alla coppia (e sottoscritto) che embrioni portatori sani di malattie recessive sono embrioni che devono essere considerati idonei al trasferimento.

Conoscenze specifiche della PGD da parte del personale medico.

La consulenza genetica è una tappa fondamentale per tutte le coppie portatrici di malattie genetiche. Ma una volta che la coppia sceglie la PGD, il centro PMA ed il centro PGD mantengono una

continua interazione per fornire tutte le informazioni e chiarire le problematiche annesse e connesse alla **PMA** stessa ma anche alla **PGD**, ed **alla loro possibile interazione**. Il Centro PMA deve assicurarsi che la consulenza genetica sia stata eseguita e recepita dalla coppia e deve richiedere copia della consulenza stessa da allegare alla documentazione. Se la consulenza genetica è stata effettuata in un centro diverso da quello che eseguirà la PGD, è responsabilità del centro PMA, mantenere e documentare i rapporti tra le varie parti. Durante il trattamento la coppia deve ricevere informazioni univoche e complete dal medico del centro PMA al quale si affida e le informazioni non devono essere “frammentate” a vari livelli.

E' quindi necessario un training preliminare dei medici PMA perché diventino familiari con tutti gli aspetti medici e tecnici della PGD (anche se la diagnosi in sé sarà responsabilità di un Centro esterno) ed un costante aggiornamento sulla evoluzione della tecnica.

Responsabilità del medico PMA

Fase pre-trattamento

- colloquio preliminare informativo
- preparazione al trattamento
- somministrazione e discussione dei consensi

Fase trattamento

- stimolazione ovarica;
- informazione al centro PGD sulle previsioni e sulla programmazione del prelievo di ovociti e, quindi, del materiale da trasportare per la diagnosi;
- dopo il prelievo di ovociti , conferma e/o eventuale rivalutazione (con la coppia e/o con il centro PGD) del programma prestabilito in base al numero di ovociti prelevati. Una rivalutazione può rendersi necessaria anche nelle successive fasi: dopo il controllo della fertilizzazione e dello sviluppo embrionale;
- consultazione(e conferma) con il centro PGD del numero di blastomeri da analizzare per la analisi;
- informazioni al paziente tra il prelievo di ovociti e l'eventuale transfer sullo sviluppo embrionale e sulle eventuali problematiche della PGD (mancato risultato della diagnosi, embrioni normali che mostrano mancato sviluppo in coltura, ecc.);
- esito della PGD ed interpretazione dei risultati positivi, negativi, dubbi o della eventuale necessità di crioconservare embrioni in attesa della diagnosi o per una ulteriore analisi più accurata;
- scelta degli embrioni da trasferire e duplice controllo documentato della corrispondenza tra l'embrione di origine, il materiale inviato per la analisi ed il risultato dell'analisi stessa.

Post-trattamento

- comunicazione dell'esito del trattamento e follow-up della eventuale gravidanza, della diagnosi pre-natale e dei nati;
- consulenza per ulteriore ciclo.

3.3 LABORATORIO DI FECONDAZIONE IN VITRO E BIOPSIA DELL'EMBRIONE

PREMESSA

In un protocollo di diagnosi genetica di preimpianto, il ruolo del laboratorio di fecondazione in vitro è quello di produrre embrioni con la metodica ICSI (intra-cytoplasmic sperm injection), assicurare la coltura embrionale in vitro pre-biopsia, effettuare la biopsia di cellule sugli embrioni da analizzare, ed assicurare la coltura embrionale *in vitro* post-biopsia fino al momento del loro trasferimento in utero o del loro congelamento. Di conseguenza, il laboratorio di fecondazione e il

laboratorio di crioconservazione delle cellule lavorano in strettissima collaborazione.

Il laboratorio di fecondazione *in vitro* e del laboratorio di crioconservazione sono degli istituti dei tessuti al riguardo del **decreto legislativo del 25 gennaio 2010, n. 16 intitolato sull'Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.**

3.3.1 INDICATORI STRUTTURALI

Servizi e locali

Devono corrispondere a quanto riportato nel Decreto legislativo del 25 gennaio 2010, n. 16 Allegato V (Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti - Articolo 8)

Indicatori strutturali specifici di un laboratorio di fecondazione in vitro in un programma di diagnosi genetica di preimpianto

Idealmente ed al fine di non interferire con il resto dell'attività del laboratorio di fecondazione in vitro, è consigliato che la biopsia embrionale venga eseguita in un locale o una area riservata e chiusa all'interno del laboratorio di fecondazione in vitro.

Il personale con accesso a questo locale deve essere limitato e selezionato. Parte della attrezzatura deve essere dedicata all'esecuzione della biopsia embrionale al fine di garantire il minimo di contaminazione con DNA esogeno.

3.3.2 QUALIFICHE DEL PERSONALE

Personale deve avere le caratteristiche specificate nel Decreto legislativo del 25 gennaio 2010, n. 16 Allegato V (Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti - Articolo 8)

3.3.3 APPROVVIGIONAMENTO DELLE CELLULE E TESSUTI

Deve essere eseguito secondo quanto indicato nell'**Art. 3** e **Art 6** Decreto legislativo del 25 gennaio 2010, n. 16 *Approvvigionamento di tessuti e cellule umani*

Qualifiche specifiche del personale di un laboratorio di fecondazione in vitro in un programma di diagnosi genetica di preimpianto

Il laboratorio dove va eseguita la diagnosi genetica di preimpianto deve garantire

- a. Competenze tecniche-scientifiche e risultati adeguati nell'esecuzione delle tecniche tale la fecondazione in vitro classica, l'ICSI (intra-cytoplasmic-sperm injection), il congelamento embrionale a diversi stadi dello sviluppo (morula, blastocisti), il congelamento oocitario, la coltura embrionale prolungata, la biopsia embrionale in GIII e/o in GV;
- b. efficaci condizioni di coltura in vitro fino allo stadio di blastocisti (GV). Di conseguenza, la percentuale di embrioni che raggiungono lo stato di blastocisti (in popolazione selezionata) deve essere soddisfacente come pure le percentuali di gravidanze cliniche e d'impianto embrionale.

Il personale normalmente impiegato nelle pratiche di fecondazione in vitro può assolvere alle procedure per la diagnosi genetica di preimpianto delegate al laboratorio PMA a condizione che assicuri adeguata esperienza e training preliminare.

3.3.3 SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITA'

Il laboratorio di fecondazione in vitro (e di crioconservazione delle cellule) deve avere un sistema di gestione della qualità come definito nel **Decreto legislativo del 25 gennaio 2010, n. 16**.

Indicatori di qualità

Il sistema di gestione della qualità comprende degli indicatori di qualità per ogni procedura del protocollo di laboratorio di PMA. Queste procedure sono:

- a) L'ICSI a partire di seme eiaculato;
- b) L'ICSI a partire di seme prelevato chirurgicamente;
- c) La cultura embrionale fino al momento della biopsia (terza giornata-GIII o quinta giornata-GV);
- d) L'efficacia e l'innocuità della biopsia embrionale sulla sopravvivenza embrionale;
- e) La tracciabilità della/e cellula/e embrionale prelevata/e fino al trasferimento nella provetta che verrà consegnata al laboratorio di biologia molecolare al fine di eseguire la diagnosi genetica;
- f) La cultura embrionale post-biopsia fino alla determinazione del destino degli embrioni (trasferiti in utero o congelati);
- g) Il congelamento embrionale.

Inoltre, il laboratorio di fecondazione in vitro deve avere anche un protocollo di congelamento ovocitario e/o embrionario nelle paziente con risposta ovarica inadeguata.

Il laboratorio deve mantenere sotto controllo tutti gli indicatori individuati nelle linee guida internazionali di buona pratica della PMA.

3.3.4 PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

Il laboratorio di fecondazione in vitro dove viene eseguita la biopsia embrionale deve descrivere delle procedure

- a. Per l'esecuzione della biopsia embrionale compreso lo stadio embrionale in cui può essere effettuata;
- b. Sulla tracciabilità di ogni embrione sul quale è stata eseguita la biopsia e della/e cellula/a prelevata/e.

Dall'efficacia e il rispetto di queste procedure dipende la sicurezza della diagnosi genetica di preimpianto.

3.4 ESECUZIONE DELLA PGD

L'analisi genetica è una tecnica molto complessa, che richiede una notevole esperienza professionale e l'impiego di tecnologie strumentali avanzate.

Dal punto di vista della procedura, la PGD è totalmente differente dalla diagnosi genetica prenatale. Infatti, dai prelievi dei tessuti fetali si estrae una notevole quantità di DNA, derivante da centinaia di migliaia di cellule. Inoltre, in caso vi sia un dubbio interpretativo e' possibile di ripetere il test, poiché non vi sono restrizioni temporali ed e' disponibile una cospicua quantità di cellule fetali.

Nella diagnosi preimpianto, invece, il materiale su cui viene eseguito l'esame genetico è rappresentato da una singola cellula (e quindi una sola copia di DNA) o comunque da un limitato numero di cellule.

STRATEGIE DIAGNOSTICHE E TECNICHE DI ANALISI APPLICATE ALLA PGD

Le metodiche che si dovranno applicare nell'analisi dei blastomeri da biopsia dell'embrione allo stadio di clivaggio o di blastocisti, dovranno essere le più idonee e innovative a garanzia dell'appropriatezza delle diagnosi.

PGD per malattie Monogeniche (PGD)

Strategie diagnostiche

In linea generale è preferibile ottimizzare dei protocolli diagnostici per PGD che prevedono l'analisi "diretta" della mutazione

Set-up pre-clinico

La coppia deve essere obbligatoriamente caratterizzata prima di poter procedere.

Il disegno della strategia diagnostica, l'efficienza e l'affidabilità dei test preimpianto deve essere in linea con i parametri stabiliti dalle **linee guida** internazionali (Harton et al., 2011), che prevedono per ciascun protocollo di PGD:

- conferma della specifica mutazione genetica o anomalia cromosomica riportata nel referto prodotto dal paziente;
- l'efficienza di amplificazione > 90%;
- un tasso di mancata amplificazione genica di uno dei due alleli < 10%;
- un tasso di contaminazione < 5%;

Il laboratorio deve possedere il protocollo per la diagnosi genetica preimpianto di quella specifica patologia genetica. Le specifiche di qualità del protocollo utilizzato per quella specifica patologia dovranno essere riportate nel consenso informato proposto alla coppia.

Fase analitica (PGD)

Il documento della fase analitica deve contenere la descrizione del protocollo in uso nel laboratorio ed i criteri di interpretazione adottati. L'interpretazione dovrà essere effettuata da due diversi operatori e, successivamente, i risultati confrontati. In caso di diversa interpretazione, i risultati devono essere sottoposti alla valutazione di un terzo operatore. In caso di mancato raggiungimento di un consensus sulla specifica interpretazione, il risultato per quel particolare embrione verrà definito "non interpretabile".

Strumentazioni

E' raccomandabile impiegare strumentazioni automatiche (es. sequenziatori) piuttosto che manuali

Metodiche di analisi di mutazione

Le metodiche da applicare nella PGD per l'analisi di mutazione variano in base alla specifica malattia genetica e devono essere eseguite secondo le linee guida internazionali delle varie patologie ereditarie e per queste il laboratorio deve partecipare a controlli di qualità esterni.

PGD per anomalie cromosomiche

La PGD per anomalie cromosomiche utilizza le metodiche più idonee e innovative.

Refertazione PGD

Ogni Laboratorio di PGD deve utilizzare una refertazione standardizzata contenente come elementi minimi:

- Identificativi, nome e cognome, data di nascita della paziente
- Nome del Laboratorio che effettua l'analisi (PGD Lab)
- Data ricevimento campioni
- Tipo di campione
- Identificativo univoco del ciclo di PGD (PGD cycle ID no)
- Data del prelievo degli ovociti
- Data biopsia dell'embrione;
- la data dell'analisi

- Malattia investigate o specifica indicazione
- Tecnica/e impiegata/e
- Strategia diagnostica impiegata
- Dettagli sulle regioni geniche investigate.
- Mutazioni indicate secondo la nomenclatura dell'Human Genome Variation Society (HGVS)
- Menzione dell'accession number (comprendente anche la versione) della sequenza di riferimento;
- I risultati devono essere presentati in maniera chiara (preferibilmente in formato tabulare) e con appropriati commenti interpretativi
- i valori di riferimento, ove possibile
- Menzione della percentuale di rischio di errore diagnostico;
- Menzione del biologo che ha eseguito l'esame e della persona che ne ha controllato l'operato;
- la firma del biologo che ha eseguito l'esame, di quello che ha validato l'esame e del direttore responsabile del centro di PGD.
- la data del referto
- Numerazione delle pagine (es. pagina x di x)

4.0 - IL CENTRO DI DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO (PGD)

4.1 - Definizione

Il centri di PGD sono laboratori di Diagnostica Genetica, pertanto con tutte le specifiche strutturali , organizzative e professionali dettate dalle raccomandazioni ministeriali per i servizi di Genetica (2004).

4.2 - Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici

4.2.1 - Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici generali

I requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici generali dei centri di PGD sono quelli previsti all'allegato A - D.P.G. 61/R del 28 dicembre 2010, B1.13A (Laboratorio di Genetica Medica).

4.2.2 - Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici specifici

4.2.2.1 - Requisiti Strutturali

a. Un locale PRE-PCR

Stanza per pre-PCR separata come condizione eccellente di lavoro, ma la cosa più importante sarebbe dedicare uno spazio di pre-PCR anche all'interno del laboratorio principale con una cappa e strumentazione riservata, quale un set di pipette, puntali, provette da 1.5ml, provette per PCR da 0.2ml, racks, una macchina da PCR, una centrifuga e un vortex dedicati all'area di pre-PCR. Se possibile, inserire un freezer nella stessa zona, in modo da evitare un continuo spostamento verso il freezer.

b. Un locale Post PCR ,

denominato "zona postamplificazione" (Post-PCR), nel quale si manipolano i prodotti di amplificazione del DNA embrionale;

Deve esserci una separazione fisica tra i locali di cui ai punti **a** e **b**. Materiali e strumenti presenti in questi locali devono essere dedicati, cioè impiegati esclusivamente all'interno dei rispettivi locali. In tali locali, le superfici di lavoro devono essere effettivamente impermeabili e decontaminabili; le pareti fino a 2 m ed i pavimenti devono garantire la possibilità di una efficace decontaminazione da inquinanti biologici.

I locali di cui ai punti **a** e **b**, devono essere dotati di un impianto di climatizzazione che garantisca i seguenti parametri:

- ricambi aria/ora 6 v/h ottenuti con aria esterna, senza ricircolo;
- temperatura invernale ed estiva tra i 20 ed i 24°C;
- umidità relativa compresa tra i 40 ed il 60%, ottenuta con umidificatore e regolata da apposito igrometro;
- filtraggio dell'aria al 99,97%.

I locali di cui ai punti **a** e **b**, devono possedere una pressione positiva, mentre per i locali di cui al punto **b** è necessaria la presenza di una pressione negativa.

Nei suddetti locali deve inoltre essere presente un sistema di alimentazione di emergenza (gruppo di continuità UPS o gruppo elettrogeno).

Il Laboratorio di genetica in cui si esegue la PGD dovrà possedere i requisiti di Accredimento per i servizi di genetica richiesti dalla regione toscana

4.2.2.2 Requisiti Tecnologici

Il Laboratorio di genetica che esegue anche diagnosi di PGD dovrà avere in uso tutte le tecnologie ultime idonee per la diagnosi genetica la più sensibile e specifica

4.2.2.2.1 Strumentazione

Tutte le attrezzature e gli equipaggiamenti devono essere adeguati al volume e alla tipologia delle analisi eseguite e devono rispondere agli standard della Comunità Europea (approvazione CE).

La dotazione minima strumentale è la seguente:

- Analizzatore genetico multi-capillare automatico a tecnologia fluorescente o equivalente;
- Amplificatore genetico (PCR);
- Lettore Microarray (Scanner);
- Cappa a flusso laminare verticale di classe 2, da utilizzare nel locale di cui al punto **2.2.2.1.a**;
- Cappa a flusso laminare verticale di classe 2, da utilizzare nel locale di cui al punto **2.2.2.1.b**;
- Incubatore;
- Spettrofotometro per quantizzazione DNA;
- Minicentrifughe 14.000 rpm;
- Agitatori
- Termostato
- Frigoriferi
- congelatore a -20 °C,
- cappa chimica con idoneo aspiratore,
- bagno o blocco termostatico regolabile,

Il laboratorio deve inoltre possedere un sistema informatico gestionale.

4.2.2.3 Requisiti Organizzativi

La PGD deve essere effettuata da centri con comprovata esperienza nel settore, che valutano la qualità della loro attività diagnostica con la partecipazione a controlli di qualità (EQA) specifici per le patologie genetiche che verranno indagate con la PGD.

Il Laboratorio dovrà possedere tutti i requisiti di accreditamento e certificazione richieste per i servizi che eseguono Diagnosi Genetiche.

4.2.2.3.1 Personale: Competenza e formazione

La dotazione del personale deve essere quella richiesta per i Laboratori di Diagnostica genetica e pertanto con specializzazione in genetica medica o equipollenti .

La Formazione seguirà la regolamentazione richiesta per il personale del Sistema sanitario e nello specifico per il personale dei laboratori di diagnostica genetica

4.3 Centro di PGD che opera in collaborazione con centri di PMA esterni (Transport PGD)

Nel caso in cui il laboratorio di PGD è fisicamente separato dal centro di PMA, le cellule embrionali dovranno essere “trasportate” da quest’ultimo fino al laboratorio di PGD.

Il centro di PGD potrebbe essere localizzato in prossimità del centro di PMA, ma anche geograficamente distante da quest’ultimo. In entrambi i casi, il laboratorio di PMA, prima di iniziare il primo caso clinico, dovrà valutare i risultati dell’applicazione le seguenti procedure:

4.3.1 Procedura di inserimento delle singole cellule all’interno delle provette per amplificazione genica

Dovrà essere eseguita secondo una procedura scritta, prodotta dal centro di PGD, specifica per le diverse indicazioni all’esame e le diverse tecniche impiegate.

Il centro di PGD dovrà provvedere a validare la suddetta procedura secondo i propri criteri di analisi e redigere le apposite istruzioni da fornire ai singoli centri di PMA collaboranti.

4.3.2 Procedura di trasporto delle cellule embrionali al centro di PGD

Il centro di PGD dovrà provvedere a validare la procedura di trasporto in maniera tale che non vi siano rischi per la perdita delle cellule nella provetta analitica e che tali cellule non si deteriorino durante il trasporto. La spedizione delle cellule dovrà impiegare una procedura precedentemente validata circa l’affidabilità del trasporto ed il rischio di mancata consegna.

Le singole provette per l’amplificazione genica contenenti le cellule embrionali dovranno essere etichettate in modo da permettere l’identificazione univoca di ciascuna provetta e degli embrione da cui le cellule derivano.

Di quanto sopra, il centro di PGD dovrà redigere apposite istruzioni da fornire ai singoli centri di PMA collaboranti.

4.3.3 Ciclo Simulato di PGD

Consiste nell’effettuare una prova simulata di analisi da singola cellula, usando le medesime condizioni di laboratorio di embriologia che verranno impiegate nel ciclo di PGD clinico.

Lo scopo del ciclo simulato è di verificare che le procedure adottate dal laboratorio del centro di PMA siano adeguate e producano risultati ottimali. Durante il ciclo simulato verranno valutati i seguenti parametri: l’efficienza di amplificazione, tasso di contaminazione, tasso di mancata amplificazione genica di uno dei due alleli e tasso di fallimento di amplificazione, seguendo i criteri suggeriti dalle linee guida internazionali.

Dai risultati del ciclo simulato, il laboratorio di PGD verificherà che:

- la procedura di inserimento delle singole cellule all’interno delle provette per amplificazione genica venga operata in maniera appropriata e non vi sia la “perdita” delle cellule all’interno della provetta analitica;
- nella manipolazione degli embrioni per isolare le singole cellule e il loro inserimento all’interno delle provette, non si determinano delle contaminazioni cellulari esterne o da cellule del cumulo ooforo;
- i terreni di cultura impiegati dal laboratorio di embriologia del centro di PMA non producano delle inibizioni dell’amplificazione del DNA embrionale che possano incidere

sull'ottenimento dei risultati della diagnosi.

Per effettuare il ciclo simulato, il centro di PMA impiegherà delle singole cellule (blastomeri) ottenuti da embrioni non evolutivi, non trasferibili ai pazienti, estinti nel terreno di coltura.

Della suddetta attività, il centro di PGD redigerà uno specifico referto, contenente i punti di cui al referto di validazione pre-test, nel quale verrà indicato se il ciclo simulato ha avuto o meno esito positivo, e se quindi il centro di PMA può iniziare la collaborazione con il laboratorio di PGD. In caso di esito negativo del ciclo simulato, il centro di PMA dovrà ripetere la procedura apportando i correttivi ed i suggerimenti forniti dal laboratorio di PGD, fino a esito positivo del test.

La procedura di ciclo simulato dovrà essere ripetuta in occasione di ogni modifica delle condizioni di laboratorio. Anche in assenza di queste ultime, è comunque consigliabile effettuare almeno un ciclo simulato all'anno.

4.4 Controllo di qualità e verifica dei risultati

Tutti i laboratori di PGD devono operare sulla base di standard di qualità riconosciuti a livello nazionale e internazionale, che rappresentano i requisiti minimi richiesti per l'autorizzazione ad operare nel settore.

L'accreditamento mediante ISO 9001 o equivalenti, permette di ottenere e mantenere nel tempo gli elevati standard di qualità richiesti per la PGD.

E' consigliabile che il centro di PGD operi in maniera conforme alle direttive ISO o equivalenti, ed abbia ottenuto il relativo accreditamento.

I laboratori di PGD devono prevedere un sistema di verifica della qualità adeguata alla particolare attività. In particolare i Laboratori devono effettuare:

- **controlli interni di qualità:** ogni Laboratorio di PGD deve istituire una serie di standard di controlli per la verifica dei protocolli diagnostici e dei reagenti utilizzati, e deve conservarne documentazione;
- **controlli esterni di qualità:** ogni laboratorio di PGD deve partecipare a programmi di Valutazione Esterna di Qualità (EQA) specifici per la PGD, con diffusione a livello nazionale o internazionale, specifici per ciascuna delle patologie genetiche per la quale il laboratorio di PGD propone di offrire
- Analoghi criteri di qualità devono essere previsti per la compilazione del referto e l'archiviazione dei dati. Infine i risultati devono essere verificati attraverso vari indicatori (es. numero di embrioni con insuccesso nella diagnosi, presenza di contaminazione cellulare esterna e numero di embrioni oggetto di contaminazione).

Al fine di valutare la corrispondenza dei risultati della PGD ottenuti durante il ciclo clinico, è consigliabile:

- effettuare il follow-up (conferma dei risultati della diagnosi) degli embrioni evolutivi (che hanno raggiunto lo stadio di blastocisti), diagnosticati come geneticamente o cromosomicamente affetti, mediante biopsia dell'embrione prima della relativa crioconservazione (imposta dalla normativa vigente);
- effettuare il follow-up in gravidanza, nel caso in cui i pazienti abbiano scelto di eseguire la diagnosi prenatale;
- effettuare il follow-up nei bambini nati a seguito di trattamento PGD, in caso di mancata esecuzione della diagnosi prenatale.

I centri di PGD devono utilizzare i dati derivanti dalla suddetta attività di follow-up per determinare la percentuale di errore diagnostico, che rappresenta un importante parametro di rischio, specifico per ciascun centro di PGD, che deve essere comunicato ai pazienti in fase di consulenza.