



Ministero della Salute

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA.

IL MINISTRO

Vista la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante «Norme in materia di procreazione medicalmente assistita» e, in particolare, l'articolo 7, il quale prevede che il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità e previo parere del Consiglio Superiore di Sanità, definisce, con proprio decreto, le linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e che le medesime sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219 recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento»;

Visto il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante «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 umane»;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante «Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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 legge 22 maggio 1978, n. 194 recante «Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza»;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 23 agosto 2019, n. 131 recante «Regolamento di attuazione della direttiva 2012/39/UE della Commissione, del 26 novembre 2012, che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani»;

Visto il decreto dei Ministri della giustizia e della salute 28 dicembre 2016, n. 265, con il quale è adottato il «Regolamento recante norme in materia di manifestazione della volontà di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in attuazione dell'articolo 6, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40»;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 1° luglio 2015, recante “Linee Guida in materia di Procreazione Medicalmente Assistita” pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 161 del 14 luglio 2015;

Visto l’Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 15 marzo 2012 sui «Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane», ai sensi dell’art. 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 (Rep. Atti n. 59/CSR);

Visto l’Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 25 marzo 2015 sui “Criteri per le visite di verifica dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei centri di procreazione medicalmente assistita (PMA), di cui ai decreti legislativi n. 191/2007 e n. 16/2010, e per la formazione e qualificazione dei valutatori addetti a tali verifiche”, ai sensi dell’articolo 7, comma 5, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 (Rep. Atti n. 58/CSR);

Vista la sentenza della Corte Costituzionale, n. 161 del 24 maggio 2023, depositata il 24 luglio 2023, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 30 del 26 luglio 2023, con la quale sono state rigettate le questioni di legittimità costituzionale sollevate dal tribunale di Roma, in riferimento agli artt. 2, 3, 13, primo comma, 32, secondo comma e 117, primo comma della Costituzione e all’art. 8 CEDU, relativamente all’art. 6, comma 3, l. n. 40/2004 in punto di revoca del consenso prestato alla procreazione medicalmente assistita (PMA);

Vista la sentenza della Corte Costituzionale, n. 84 del 22 marzo 2016, depositata il 13 aprile 2016, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 16 del 20 aprile 2016, con la quale è stata dichiarata «inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell’art. 6, comma 3, ultimo capoverso, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 13, 31, 32 e 33, primo comma, della Costituzione» ed è stata, inoltre, dichiarata « inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell’art. 13, commi 1, 2 e 3 della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 9, 13, 31, 32 e 33, primo comma, Cost.;

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 229 del 21 ottobre 2015, depositata in cancelleria l’11 novembre 2015 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 46 del 18 novembre 2015 con la quale è stata dichiarata «l’illegittimità costituzionale dell’ art. 13, commi 3, lettera b), e 4 della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione Medicalmente assistita) nella parte in cui contempla come ipotesi di reato la condotta di selezione degli embrioni anche nei casi in cui questa sia esclusivamente finalizzata ad evitare l’impianto nell’utero della donna di embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili rispondenti ai criteri di gravità di cui all’ art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela della maternità e sulla interruzione della gravidanza) e accertate da apposite strutture pubbliche»;

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 96 del 14 maggio 2015, depositata in cancelleria il 5 giugno 2015 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 23 del 10 giugno 2015 con la quale è stata dichiarata «l’illegittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4 comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all’ art.6, comma 1, lettera b) della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull’interruzione volontaria della gravidanza), accertate da apposite strutture pubbliche»;

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 162 del 9 aprile 2014, depositata in cancelleria il 10 giugno 2014 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 26 del 18 giugno 2014, con la quale è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale «dell'articolo 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 nella parte in cui stabilisce per la coppia di cui all'articolo 5, comma 1, della medesima legge, il divieto del ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, qualora sia stata diagnosticata una patologia che sia causa di sterilità o infertilità assolute ed irreversibili»; dell'articolo 9, comma 1, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3»; dell'articolo 9, comma 3, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3»; dell'articolo 12, comma 1, della legge n. 40 del 2004;

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 151 del 1° aprile 2009, depositata in cancelleria l'8 maggio 2009 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 1ª serie speciale n. 109 del 13 maggio 2009, con la quale è stata dichiarata, tra l'altro, «l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, limitatamente alle parole “ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre” e l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 3, della medesima legge n. 40 “nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna”»;

Ritenuto necessario aggiornare le Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita di cui al decreto del Ministro della salute 1° luglio 2015, anche al fine di adeguarne i contenuti alle sentenze della Corte costituzionale n. 229 del 21 ottobre 2015 e n. 96 del 14 maggio 2015, e in conformità alle disposizioni dei decreti legislativi 6 novembre 2007, n. 191 e 25 gennaio 2010, n. 16, nonché alle previsioni del decreto del Presidente della Repubblica 23 agosto 2019, n.131, recante “Regolamento di attuazione della direttiva 2012/39/UE della commissione, del 26 novembre 2012, che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani”;

Tenuto conto degli esiti del Tavolo tecnico per la ricerca e formazione nella prevenzione e cura dell'infertilità, nonché del Tavolo tecnico di approfondimento delle tematiche relative alla procreazione medicalmente assistita (PMA) costituiti presso l'Ufficio di Gabinetto del Ministero della salute, rispettivamente, con D.M. 14.06.2021 e s.m.i. e D.M. 13.01.2023 e s.m.i., che si sono avvalsi altresì della collaborazione dell'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'articolo 7, comma 1, della menzionata legge n. 40 del 2004;

Acquisito, ai sensi dell'articolo 7, comma 1, legge n. 40 del 2004, il parere espresso dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 18 dicembre 2023;

Decreta

Art. 1.

1. È adottata la versione aggiornata delle Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, allegate come parte integrante del presente decreto, che sostituisce il decreto ministeriale 1° luglio 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 14 luglio 2015, n.161.

Art. 2.

1. Il presente decreto sarà pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Il Ministro

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA - ARTICOLO 7 - LEGGE N.40/2004

LINEE GUIDA 2024

I. INTRODUZIONE.

Ai sensi dell'art. 7 della legge 19 febbraio 2004, n. 40: «1. Il Ministro della Salute, avvalendosi dell'Istituto Superiore di Sanità, e previo parere del Consiglio Superiore di Sanità, definisce, con proprio decreto, linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita. 2. Le linee guida di cui al comma 1 sono vincolanti per tutte le strutture autorizzate. 3. Le linee guida sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica, con le medesime procedure di cui al comma 1.».

Scopo delle presenti linee guida è quello di fornire chiare indicazioni agli operatori delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita affinché sia assicurato il pieno rispetto di quanto dettato dalla legge.

Le indicazioni relative alle procedure e alle tecniche di procreazione medicalmente assistita contenute nella legge 40/2004 costituiscono parte integrante delle presenti linee guida.

Vengono dunque prese in considerazione le previsioni ivi contenute relative a:

- il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (articolo 4);
- la gradualità nel ricorso alle tecniche (articolo 4);
- il consenso informato da parte di coloro che si sottopongono alle tecniche stesse (articolo 6);
- l'accertamento dei requisiti previsti per le coppie alle quali si applicano le tecniche di procreazione medicalmente assistita (articolo 12);
- le disposizioni concernenti la sperimentazione sugli embrioni umani (articolo 13) in accordo alle modifiche introdotte dalla sentenza della Corte Costituzionale 229/2015, e tenendo conto dei principi espressi dalla pronuncia della Corte Costituzionale 84/2016;
- i limiti all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita sugli embrioni, anche a seguito della sentenza della Corte Costituzionale 151/2009 (articolo 14);
- le modifiche relative al ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo (con donazione di gameti) introdotte dalla sentenza della Corte Costituzionale 162/2014 (articoli 4, 9 e 12);
- le modifiche relative al ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili introdotte dalla sentenza della Corte Costituzionale 96/2015 (articoli 1 commi 1 e 2, e articolo 4, comma 1);
- le modifiche relative all'abolizione come ipotesi di reato per la condotta di selezione degli embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili introdotte dalla sentenza della Corte Costituzionale 229/2015 (articolo 13, commi 3, lettera b), e 4);
- la preservazione della fertilità relativamente a patologie o terapie che pongono a rischio di un esaurimento funzionale delle gonadi.

Si considera "infertile" la coppia che non è stata in grado di concepire dopo un anno di rapporti sessuali non protetti.

Si considera "sterile" l'individuo affetto da una condizione fisica permanente che non rende possibile il concepimento.

Secondo questa interpretazione il termine "sterilità" si riferisce, quindi, ad una condizione più grave e comunque assoluta di "infertilità" riguardante la coppia o il singolo membro di essa.

Viene definita sterilità/infertilità l'assenza di concepimento, oltre ai casi di patologia riconosciuta, dopo un periodo variabile dai 6 ai 12 mesi in base all'età della donna.

Ai fini delle presenti linee guida i due termini, infertilità e sterilità, sono da considerare come sinonimi.

L'accesso alla procreazione medicalmente assistita (PMA), pertanto, è consentito a fronte dell'assenza di concepimento, oltre ai casi di patologia riconosciuta, dopo 6-12 mesi - in base all'età della donna - di regolari rapporti sessuali non protetti.

A seguito dell'intervento della Corte costituzionale con sentenza n. 96/2015, "l'accesso alla PMA è esteso alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all' art.6, comma1, lettera b) della legge 22 maggio 1978, n. 194 accertate da apposite strutture pubbliche", nonché a coppie sierodiscordanti portatrici di patologie infettive, quali HIV, HBV, HCV, nelle quali l'elevato rischio di infezione configura di fatto una causa ostativa alla procreazione; a coppie in cui uno o entrambi i partner siano ricorsi in passato alla crioconservazione dei propri gameti o tessuto gonadico per preservazione della fertilità.

Quando la diagnosi è completata e certificata da atto medico il trattamento della coppia sterile deve basarsi su tre principali opzioni:

1. trattamento medico per ripristinare la fertilità in uno o entrambi i partner;
2. trattamento chirurgico per ripristinare la fertilità in uno o entrambi i partner;
3. accesso alle procedure di fecondazione assistita.

Esiste un fattore temporale che si concretizza in tre differenti aspetti e condiziona le strategie diagnostiche e terapeutiche:

- età della donna;
- riserva ovarica;
- esposizione alla probabilità di concepire.

Età della donna: è il principale limite naturale posto alla fertilità umana. Con l'età, inoltre, aumenta il rischio di abortire spontaneamente.

Tale rischio risulta essere pari al 12% circa per donne di età inferiore a 30 anni, al 18% per i soggetti con età compresa fra i 30 e i 39 anni, al 37% per le donne tra i 40 e 44 anni e del 65% in donne con più di 44 anni. Le donne di età superiore ai 35 anni hanno una più elevata probabilità di avere difficoltà riproduttive in relazione a ipo o iper ploidie determinate da non-disgiunzioni cromosomiche. La capacità riproduttiva della coppia subisce un declino con l'età. Tale fenomeno si manifesta in maniera più sensibile nella donna; l'aspettativa di avere un figlio per una coppia nella quale è presente una donna di età superiore ai 35 anni è ridotta del 50% rispetto alle coppie nelle quali le donne hanno un'età inferiore. Sebbene esistano evidenze scientifiche che la fertilità nella donna diminuisca a partire dai 25 – 28 anni, è unanimemente accettato che la riduzione significativa della capacità riproduttiva nella partner femminile inizi intorno ai 35 anni con un progressivo e considerevole calo fino ad essere prossima allo zero già diversi anni prima della menopausa. L'età media della menopausa è 51 anni ma quest'ultima presenta una ampia variabilità nella popolazione generale ed è considerata fisiologica tra 45 e 55 anni. Ne deriva che l'ingresso nella fase di subfertilità o infertilità avviene per la maggior parte delle donne intorno a 40 anni, ma per una proporzione significativa questa condizione può essere anche molto più precoce.

Riserva ovarica: la gonade femminile, diversamente da quella maschile, è costituita da un numero finito di unità follicolari, e quindi di cellule uovo, che rappresentano un patrimonio predeterminato suscettibile di un irreversibile depauperamento.

Esiste una soglia critica di patrimonio follicolare, al di sotto della quale vi è una riduzione della potenzialità riproduttiva della donna che può rappresentare l'unico elemento determinante la sub-fertilità. Essa può essere dovuta all'età riproduttiva avanzata ma anche ad un ridotto patrimonio follicolare congenito (dissociazione tra età anagrafica e patrimonio follicolare), o alla interferenza di fattori iatrogeni o patologici sulla consistenza e consumo del patrimonio follicolare (infezioni, esiti chirurgici, terapie farmacologiche, fattori ambientali, stili di vita, etc.).

Esposizione alla probabilità di concepire: la durata dell'infertilità rappresenta il criterio che seleziona la prognosi riproduttiva della coppia a prescindere dalla diagnosi di sterilità. Coppie in cui, nonostante entrambi i partner siano stati adeguatamente valutati e trattati per le patologie concomitanti, in accordo alle linee guida nazionali e internazionali, si ha una condizione di infertilità di lunga durata hanno una prognosi riproduttiva sfavorevole. Già dopo due anni di rapporti liberi e in assenza di patologie medicalmente reversibili, se il concepimento non si è verificato, vi può essere l'indicazione della fecondazione in vitro.

Il periodo di 24 mesi può ridursi a 12 mesi o meno nel caso in cui la donna abbia una età superiore ai 38 anni e nei casi in cui il clinico ne valuti la necessità.

II. ACCESSO ALLE TECNICHE (ARTICOLO 4, LEGGE N. 40/2004)

Ai sensi dell'art. 4 della l. 40/2004, (Accesso alle tecniche) *“1. Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico.*

2. Le tecniche di procreazione medicalmente assistita sono applicate in base ai seguenti principi:
a) gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;
b) consenso informato, da realizzare ai sensi dell'articolo 6. [...].”

L'art. 4, co. 1, è stato dichiarato costituzionalmente illegittimo nella parte in cui non consente il ricorso alle tecniche di PMA «alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, co. 1, lett. B), della l. 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza), accertate da apposite strutture pubbliche» (Corte cost., 5 giugno 2015, n. 96).

1. Il ricorso alle tecniche di PMA è consentito:

- quando è accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione (art. 4);
- nei casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico (art. 4);
- nei casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico, incluso un tempo anagrafico e/o biologico a disposizione per concepire ridotto (art. 4);
- per le coppie portatrici di patologie genetiche trasmissibili rispondenti ai criteri di gravità previsti dall'art 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza) accertate da apposite strutture pubbliche (Corte cost. 96/2015) o private autorizzate;
- a coppie sierodiscordanti portatrici di patologie infettive, quali HIV, HBV, HCV, nelle quali l'elevato rischio di infezione configura di fatto una causa ostativa alla procreazione (Corte cost. 96/2015).

Il ricorso alle tecniche di PMA è, altresì, consentito:

- a coppie in cui uno o entrambi i partner siano ricorsi in passato alla crioconservazione dei propri gameti o di tessuto gonadico per preservazione della fertilità nei casi indicati dalla Sez. VII, n. 7) delle presenti Linee guida.

2. Le tecniche di PMA sono applicate in base ai seguenti principi:

a. gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività (art. 4), ma tenendo in considerazione l'età della paziente e le condizioni cliniche della coppia, condizioni che determinano una riduzione del tempo a disposizione per concepire;

b. consenso informato, da realizzare ai sensi dell'articolo 6. Sono consentite le tecniche di PMA di tipo eterologo (con donazione di gameti), comprese quelle che impiegano gameti maschili e femminili entrambi donati da soggetti diversi dai componenti della coppia ricevente.

3. Una accurata valutazione di entrambi i partner effettuata dai medici specialisti del centro di medicina della riproduzione rappresenta condizione prioritaria nell'ambito dello studio della coppia infertile/sterile. Durante questa fase, infatti, può emergere una specifica causa di infertilità/sterilità e ciò può aiutare a focalizzare le successive valutazioni diagnostiche sui fattori più probabilmente responsabili della infertilità/sterilità stessa.

Le cause di infertilità/sterilità devono essere ricercate in modo sistematico, rapido ed efficace e devono essere identificati in entrambi i partner tutti i fattori rilevanti, con particolare attenzione all'età.

Inoltre, si raccomanda un'attenta valutazione clinica del profilo della donna e degli eventuali rischi nella evoluzione della gravidanza in particolare del rapporto rischi-benefici con specifico riferimento alle complicanze ostetriche (incluse le gravidanze multiple), alle potenziali ricadute neonatologiche e ai potenziali rischi per la salute della donna. Si devono tenere in considerazione il rischio diabetologico, eventuali patologie autoimmuni e/o genetiche, il peso corporeo della donna che dovrà sottoporsi a tecniche di PMA e in particolare il suo body mass index (BMI), perché un BMI sopra il valore di 30 comporta maggiori rischi chirurgici, anestesiológicos, una riduzione della possibilità di ottenere una gravidanza e un aumento del rischio di aborto nonché di complicanze materno-fetali. Al riguardo, come previsto all'art. 6, comma 4 della legge n. 40/2004, il medico responsabile della struttura può decidere di non procedere alla PMA esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario. In tale caso deve fornire alla coppia motivazione scritta di tale decisione.

Il percorso e la durata degli accertamenti devono tenere conto dei desideri della coppia, dell'età e della riserva ovarica della donna e dell'età del partner, della durata dell'infertilità/sterilità e dei dati personali emersi dalla valutazione specialistica.

Deve essere compilata una scheda clinica, contenente le valutazioni e i dati pertinenti della coppia, che sarà conservata a cura del centro.

III. CERTIFICAZIONE DI INFERTILITÀ O STERILITÀ (AI SENSI DELL'ART. 4 COMMA 1 L. 40/2004).

1. La certificazione dello stato di infertilità/sterilità può essere effettuata da ogni medico abilitato all'esercizio della professione. La certificazione dello stato di infertilità/sterilità per l'accesso alle tecniche di PMA è effettuata dal medico Responsabile della struttura o suo delegato acquisite le consulenze degli specialisti medici di volta in volta competenti, quali:

- uno specialista in genetica medica, per le patologie genetiche;
- un ginecologo, per le patologie femminili;
- un endocrinologo con competenze andrologiche per le patologie maschili;
- ovvero un urologo con competenze andrologiche per le sole patologie di interesse chirurgico.

2. Nel caso in cui siano presenti o sospettate patologie genetiche, deve essere acquisita la consulenza di uno specialista in genetica medica. Per assicurare adeguato sostegno psicologico alla coppia ciascuna struttura deve offrire la possibilità di una consulenza da parte di uno psicologo con documentata formazione nel settore.

3. La negazione del ricorso alle tecniche, certificata dallo specialista, verrà verificata dal responsabile del centro. Ogni accertamento effettuato rilevante ai fini della diagnosi di infertilità/sterilità e finalizzato all'accesso alle tecniche di PMA, così come la certificazione di infertilità/sterilità accompagnata eventualmente dalle sue cause, va riportato nella scheda clinica.

IV. GRADUALITÀ DELLE TECNICHE (AI SENSI DELL'ART. 4, COMMA 2, PUNTO A, L. 40/2004)

Obiettivo primario di ogni trattamento è la nascita di un neonato vivo e vitale a termine senza pregiudizio della salute della donna. Spetta ai medici del centro di PMA, secondo scienza e coscienza, definire la gradualità delle tecniche utilizzando in prima istanza le opzioni terapeutiche più semplici, meno invasive e meno onerose, tenendo in debito conto l'età e la riserva ovarica della donna e l'età del partner, le problematiche specifiche emerse dall'iter diagnostico su entrambi i partner, le presumibili cause dell'infertilità/sterilità di coppia, i rischi inerenti le singole tecniche, sia per la donna che per il concepito, nel rispetto dei principi etici della coppia stessa e in osservanza della legge.

Sul principio di gradualità deve essere basato anche l'accesso alla PMA eterologa (con donazione di gameti), metodica ammessa esclusivamente a fronte della sussistenza delle seguenti condizioni certificate e documentate da atto medico:

- 1) la presenza della diagnosi di una patologia che sia causa irreversibile di sterilità/infertilità assolute;
- 2) il difetto di altri metodi terapeutici (Corte cost. 162/2014).

Le indicazioni cliniche alla fecondazione con donazione di gameti sono:

- tutte le situazioni di infertilità/sterilità comprovata di uno dei due partner o di entrambi, in cui non si possa disporre di propri gameti competenti;
- se la partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo.

Le modalità con cui modulare la gradualità delle tecniche, nonché le eventuali indicazioni cliniche di accesso alle tecniche di PMA con donazione di gameti, sono ad esclusiva responsabilità del medico e vanno riportate nella scheda clinica e motivate.

V. CONSENSO INFORMATO (ARTICOLO 6, LEGGE N. 40/2004)

Ai sensi dell'art. 6 (Consenso informato) della l. n. 40/2004: *“1. Per le finalità indicate dal comma 3, prima del ricorso ed in ogni fase di applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita il medico informa in maniera dettagliata i soggetti di cui all'articolo 5 sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulla probabilità di successo e sui rischi dalle stesse derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro. Alla coppia deve essere prospettata la possibilità di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, e successive modificazioni, come alternativa alla procreazione medicalmente assistita. Le informazioni di cui al presente comma e quelle concernenti il grado di invasività delle tecniche nei confronti della donna e dell'uomo devono essere fornite per ciascuna delle tecniche*

applicate e in modo tale da garantire il formarsi di una volontà consapevole e consapevolmente espressa.

2. Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera procedura qualora si tratti di strutture private autorizzate. [...]"

1. Fatti salvi i requisiti previsti dalla presente legge, il medico responsabile della struttura può decidere di non procedere alla PMA, esclusivamente per motivi di ordine medico sanitario. In tale caso deve fornire alla coppia motivazione scritta di tale decisione.

2. Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera procedura, le reali percentuali di successo presso quel centro e in generale.

3. La volontà di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di PMA è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura o a un suo delegato, secondo le modalità definite con decreto dei Ministri della Giustizia e della Salute, 28 dicembre 2016, n. 265 "Regolamento recante norme in materia di manifestazione della volontà di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in attuazione dell'articolo 6, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40". Tra la manifestazione della volontà e l'inizio dell'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal comma 3 dell'art. 6 della Legge 40/2004 fino al momento della fecondazione dell'ovulo o in caso di diagnosi genetica preimpianto fino al momento del transfer.

La volontà al trasferimento dell'embrione in utero, stante quanto previsto dalla Corte Costituzionale nella sentenza n. 229 del 2015, può essere revocata da entrambi i soggetti indicati dal comma 3 dell'art. 6 della Legge 40/2004 in qualunque momento quando sia stata applicata una tecnica di diagnosi preimpianto che abbia diagnosticato una patologia dell'embrione rispondente ai criteri di gravità di cui all' art.6, comma 1, lettera b) della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela della maternità e sulla interruzione della gravidanza) e accertate da apposite strutture pubbliche o private autorizzate.

4. Ai richiedenti, al momento di accedere alle tecniche di PMA, devono essere esplicitate, con chiarezza e per iscritto, le conseguenze giuridiche di cui all'articolo 8 e all'articolo 9 della Legge 40/2004. Con le medesime modalità deve essere rappresentato che, dopo la fecondazione assistita dell'ovulo, il consenso alla P.M.A. non può essere revocato e la donna può richiedere l'impianto dell'embrione anche se il partner sia deceduto (Cass., 15 maggio 2019, n. 13000) ovvero sia cessato il loro rapporto (Corte cost., n. 161/2023).

VI. ATTIVITÀ DI CONSULENZA E SOSTEGNO PSICOLOGICO RIVOLTA ALLA COPPIA

L'infertilità/sterilità sono condizioni potenzialmente in grado di compromettere la qualità di vita delle coppie che non riescono a realizzare il proprio desiderio di genitorialità. L'attività di consulenza si configura come un processo di comunicazione, riconosciuto di grande beneficio, correlato ad ogni tipo di trattamento offerto. La ricerca evidenzia come l'attività di consulenza mirata al miglioramento della comunicazione con la coppia e della sua consapevolezza porta ad un significativo incremento della *compliance*, ad una riduzione del drop-out e ad una maggior qualità percepita della prestazione diagnostico-terapeutica.

Ogni struttura di PMA dovrà quindi prevedere la possibilità di consulenza alla coppia e la possibilità di un supporto psicologico per i pazienti e le coppie che ne abbiano necessità. L'attività di consulenza e di supporto psicologico deve essere resa accessibile, quindi, in tutte le fasi dell'approccio diagnostico terapeutico dell'infertilità/sterilità e, eventualmente, anche dopo che il processo di trattamento è stato completato, a prescindere dall'esito delle tecniche applicate.

Tutte le strutture devono garantire la possibilità che la consulenza sia offerta ai soggetti che desiderano accedere alle singole procedure diagnostiche.

La consulenza psicologica è raccomandata per tutte le coppie che accedono ai trattamenti di PMA.

In tale occasione alle coppie devono essere forniti gli elementi utili a maturare un'accettazione consapevole della tecnica proposta, con particolare attenzione:

- ai trattamenti di PMA – con donazione di gameti, al fine di permettere alla coppia una scelta consapevole e matura, libera da mancanza di informazione e cosciente delle alternative e dei rischi, nonché chiara sulle implicazioni giuridiche e tecniche, genetiche, psicologiche e bioetiche;
- ai trattamenti di PMA – PGT (test genetici preimpianto), al fine di consentire alla coppia il libero esercizio della propria scelta procreativa nel rispetto della tutela della salute della donna e del nascituro.

Inoltre, devono essere illustrati e discussi gli elementi individuati nel decreto dei Ministri della Giustizia e della Salute di cui all'art.6, comma 3, della Legge 40/2004.

A volte la consulenza è in grado di aiutare alcuni pazienti ad accettare il fallimento del trattamento e ad accettare l'idea di non avere bambini.

La consulenza è inoltre fondamentale anche quando si instaura una gravidanza come esito di un trattamento.

I centri debbono assicurarsi che i soggetti siano consapevoli che l'offerta della consulenza venga fatta di routine.

L'offerta dell'attività di consulenza e sostegno deve includere l'informazione scritta di chi la offre.

L'attività di consulenza, a seconda delle situazioni, può essere:

- decisionale
- di sostegno
- fornita nella previsione di rischio di anomalie genetiche trasmissibili
- terapeutica.

Attività di consulenza decisionale, il cui scopo fondamentale è di consentire ai soggetti di comprendere e riflettere, nel corso della proposta di trattamento che li riguarda, sulle implicazioni che questo potrebbe avere per loro, per le loro famiglie e per gli eventuali figli nati come risultato del trattamento.

Questo tipo di consulenza deve essere disponibile prima di intraprendere ogni tipo di trattamento o di decisione.

L'operatore che offre la consulenza deve discutere con tutti i soggetti coinvolti le implicazioni del trattamento:

- per sé stessi;
- per i propri familiari, inclusi figli già esistenti o figli futuri, e per la società.

Attività di consulenza di sostegno, supportando le coppie in momenti di stress e difficoltà. Questo può accadere in ogni momento, prima, durante e dopo l'esecuzione del trattamento, indipendentemente dall'esito.

I centri debbono fare ogni sforzo possibile per offrire supporto a qualsiasi soggetto coinvolto nel trattamento e che richieda aiuto, come ad esempio:

- individui che non possono accedere alle terapie;
- individui che hanno difficoltà ad affrontare un determinato ciclo di trattamento;
- individui nei quali il trattamento è fallito.

Attività di consulenza nella previsione di rischio di anomalie genetiche trasmissibili.

Attività di consulenza terapeutica, finalizzata ad assistere i soggetti che ne abbiano bisogno nello sviluppare strategie che consentano loro di far fronte alle conseguenze dei trattamenti per l'infertilità

sia a breve che a lungo termine. Essa include il supporto a soggetti per moderare le loro aspettative e accettare la realtà di particolari situazioni.

I centri devono invitare coloro che si sottoporranno ai trattamenti a considerare:

- a. la loro attitudine rispetto alla propria infertilità/sterilità o a quella del partner;
- b. la possibilità che il trattamento fallisca.

L'attività di consulenza decisionale potrà essere svolta dai medici e dagli psicologi della struttura autorizzata; l'attività di consulenza di sostegno psicologico e terapeutica potrà essere svolta solo dagli psicologi della struttura autorizzata; l'attività di consulenza genetica potrà essere svolta da specialisti del settore.

L'offerta dell'attività di consulenza ad una coppia va sempre registrata nella scheda clinica sia che la coppia accetti l'attività di consulenza sia che la rifiuti.

VII. PROCEDURE E TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA.

Per "tecniche di PMA" si intendono tutti quei procedimenti che comportano il trattamento di ovociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza. Questi procedimenti, che possono essere effettuati sia con gameti della coppia sia con gameti donati, includono:

- la inseminazione intrauterina,
- la fecondazione in vitro e il trasferimento intrauterino di embrioni,
- la microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo,
- la crioconservazione dei gameti e degli embrioni,
- la biopsia embrionale per eseguire i test genetici di preimpianto.

Tutte le procedure di laboratorio della PMA sono eseguite da biologi esperti in riproduzione umana, le cui competenze e responsabilità sono definite dalle normative vigenti. Queste procedure sono attualmente rappresentate da una gamma di opzioni terapeutiche a diverso grado di invasività sia tecnica sia psicologica sulla coppia. Secondo quanto definito dalla Legge 40/2004, le tecniche di PMA vengono suddivise in I, II e III livello. Nel caso di applicazione di tecniche di PMA con donazione di gameti, non è possibile per le coppie scegliere particolari caratteristiche fenotipiche del donatore.

Il principio seguito nella stesura di queste linee guida è quello di utilizzare in prima istanza le opzioni terapeutiche più semplici, meno invasive e meno onerose, tenendo in debito conto l'età e la riserva ovarica della donna, il tempo di ricerca della gravidanza e la causa, quando nota, dell'infertilità/sterilità di coppia, identificata dagli specialisti di medicina della riproduzione.

1) Inseminazione intrauterina con o senza induzione multipla dell'ovulazione.

Indicazioni:

1. sterilità inspiegata;
2. infertilità maschile di grado lieve – moderato non altrimenti trattabile dopo relativo inquadramento clinico-diagnostico;
3. endometriosi I-II stadio della classificazione American Fertility Society (AFS);
4. ripetuti insuccessi nell'ottenere una gravidanza con induzione dell'ovulazione e rapporti mirati in pazienti con anovulazione cronica;

5. patologie sessuali e coitali che non hanno trovato giovamento dall'inseminazione intracervicale semplice;
6. prevenzione del rischio di trasmissione di malattie infettive in coppie sierodiscordanti.

La procedura prevede una serie di azioni con questa sequenza:

1. ciclo spontaneo o con induzione farmacologica dell'ovulazione;
2. monitoraggio ecografico e/o ormonale della crescita follicolare;
3. induzione della deiscenza follicolare;
4. preparazione del campione seminale;
5. introduzione degli spermatozoi nella cavità uterina 36-40 ore dalla induzione della deiscenza follicolare.

Questo tipo di tecnica non è consigliabile in coppie in cui la donna ha un'età superiore a 35 anni.

In caso di induzione della crescita follicolare multipla: è obbligatorio un monitoraggio ecografico e/o ormonale al fine di ridurre il rischio di gravidanze multiple e di sindrome da iperstimolazione ovarica severa.

Per le modalità di raccolta/crioconservazione del liquido seminale si rinvia alla sezione B par 6.2 "Criopreservazione e stoccaggio" e Sezione D/par.4 "Prelievo/raccolta di gameti per PMA/CRIOCONSERVAZIONE" e 5 "Etichettatura delle cellule prelevate" dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012.

2) Fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione (FIVET)

Indicazioni:

1. fattore tubo-peritoneale: patologia tubarica acquisita o congenita (precedente gravidanza ectopica, precedenti aborti tubarici, anamnesi positiva per flogosi pelvica, interventi chirurgici sulla pelvi);
2. infertilità maschile di grado moderato non altrimenti trattabile dopo relativo inquadramento clinico-diagnostico e/o quando il trattamento medicochirurgico o inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono stati giudicati non appropriati;
3. endometriosi di III o IV grado;
4. endometriosi I o II se la chirurgia o le inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono state giudicate non appropriate;
5. infertilità inspiegata se le inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o è stato giudicato non appropriato;
6. seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento;
7. fallimento dell'iter terapeutico a bassa tecnologia;
8. quando la causa dell'infertilità di coppia dopo valutazione diagnostica e clinica di entrambi i componenti della coppia è da ricondursi soltanto ad un tempo anagrafico e/o biologico a disposizione per concepire ridotto (età materna superiore a 35 anni e/o bassa riserva ovarica).

La procedura prevede una serie di azioni con questa sequenza:

1. in ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare e maturazione di più ovociti mediante la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione;
2. controllo della risposta ovarica a tale terapia mediante monitoraggio ecografico e/o ormonale se necessario;

3. prelievo degli ovociti per via transvaginale, sotto controllo ecografico, in anestesia locale e/o sedazione profonda, ovvero prelievo per via laparoscopica o trans-addominale nei casi nei quali non sia applicabile la tecnica trans-vaginale;
4. eventuale individuazione degli ovociti da donare (egg sharing) ai fini di PMA con donazione di gameti;
5. preparazione del campione di liquido seminale;
6. scelta degli ovociti;
7. unione e coltura in-vitro dei gameti (ovociti e spermatozoi);
8. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun ovocita;
9. eventuale biopsia della blastocisti per test genetico preimpianto;
10. trasferimento in utero del singolo embrione o degli embrioni e/o congelamento embrionario se necessario.

Allo scopo di ridurre il rischio di gravidanze multiple che comportano aumenti di complicanze ostetriche e perinatali, è suggerito il transfer di un singolo embrione. Se il transfer viene effettuato al secondo o al terzo giorno di coltura embrionaria si valuta in base alla qualità morfologica dell'embrione, all'età della paziente e al numero di precedenti fallimenti la possibilità di trasferire fino ad un massimo di due embrioni. Nei casi di ovodonazione, è raccomandato il transfer di un singolo embrione.

3) Microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)

Indicazioni:

1. infertilità maschile di grado severo non altrimenti trattabile dopo relativo inquadramento clinico-diagnostico e/o quando il trattamento medico-chirurgico non ha dato risultati o è stato giudicato non appropriato;
2. azoospermia ostruttiva e secretiva (spermatozoi testicolari o epididimari);
3. mancata o ridotta fecondazione in precedenti cicli (FIVET);
4. ovociti precedentemente crioconservati;
5. ovociti maturati in vitro;
6. test genetici preimpianto;
7. seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento;
8. alterazione seminale che pone a rischio la fecondazione ovocitaria;
9. a giudizio dell'equipe medico-biologica in relazione alle caratteristiche clinico-anagrafiche e biologiche della coppia.

La procedura prevede una serie di azioni con questa sequenza:

1. in ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare e maturazione di più ovociti mediante la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione;
2. controllo della risposta ovarica a tale terapia mediante monitoraggio ecografico e/o ormonale se necessario;
3. prelievo degli ovociti per via transvaginale, sotto controllo ecografico, in anestesia locale e/o sedazione profonda, ovvero prelievo per via laparoscopica o trans-addominale nei casi nei quali non sia applicabile la tecnica trans-vaginale;
4. eventuale individuazione degli ovociti da donare (egg sharing) ai fini di procreazione assistita con donazione di gameti;
5. preparazione del campione di liquido seminale;
6. le tecniche utilizzate per il prelievo, in caso di azoospermia, sono:

- Aspirazione Percutanea di Spermatozoi per via Testicolare (TESA)
 - Estrazione di Spermatozoi per via Testicolare (TESE e micro-TESE)
 - Aspirazione Microchirurgica di Spermatozoi dall'Epididimo (MESA)
 - Aspirazione Percutanea di Spermatozoi dall'Epididimo (PESA)
7. rimozione del complesso cumulo-corona;
 8. inseminazione di ovociti mediante tecnica di microiniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo;
 9. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun oocita;
 10. eventuale biopsia della blastocisti per test genetico preimpianto;
 11. trasferimento in utero del singolo embrione o degli embrioni e/o congelamento embrionario se necessario.

Allo scopo di ridurre il rischio di gravidanze multiple che comportano aumenti di complicanze ostetriche e perinatali, è suggerito il transfer di un singolo embrione. Se il transfer viene effettuato al secondo o al terzo giorno di coltura embrionaria si valuta in base alla qualità morfologica dell'embrione, all'età della paziente e al numero di precedenti fallimenti la possibilità di trasferire fino ad un massimo di due embrioni. Nei casi di ovodonazione, è raccomandato il transfer di un singolo embrione.

4) Test genetici

Durante l'iter diagnostico della coppia infertile, e comunque prima dell'accesso alle tecniche di PMA, si raccomanda:

- a) nei casi in cui sia presente un'agenesia congenita mono o bilaterale dei vasi deferenti, deve essere effettuato il test per la ricerca delle mutazioni del gene CFTR nel partner maschile e deve essere predisposta una consulenza genetica nel caso il test risulti positivo;
- b) nei casi in cui la concentrazione seminale sia < 10 milioni/ML quale espressione di un danno testicolare primario deve essere effettuata l'analisi del cariotipo nel partner maschile e deve essere predisposta una consulenza genetica nel caso in cui il test risulti positivo;
- c) nei casi in cui la concentrazione seminale sia < 5 milioni/ML quale espressione di un danno testicolare primario, in presenza di un cariotipo normale, deve essere effettuata l'analisi delle microdelezioni del braccio lungo del cromosoma Y nel partner maschile e deve essere predisposta una consulenza genetica nel caso in cui il test risulti positivo;
- d) nei casi in cui sia presente o sia sospettato un altro specifico difetto genetico che si associa con infertilità maschile o femminile, deve essere predisposta una consulenza genetica e condotta una serie di indagini specifiche.

Le coppie, inoltre, devono essere informate:

- che studi internazionali che confrontano i concepiti con ICSI e FIVET suggeriscono che il loro sviluppo neurologico è paragonabile. Anche la crescita e gli aspetti della salute fisica sono simili. Tuttavia, gli studi sono pochi e limitati soprattutto all'infanzia;
- che i dati di follow-up a lungo termine sulla salute dei nati da fecondazione in vitro sono limitati. Alcuni dati della letteratura internazionale riportano la presenza di una percentuale aumentata, se pur modesta, di difetti congeniti (in particolare difetti cardiaci) compresa tra 1,1 e 3,3% e patologie epigenetiche in coppie con fattore severo maschile d'infertilità, rispetto ai concepimenti naturali. A questo proposito, è anche importante tenere in considerazione possibili effetti associati all'età materna e paterna avanzata e alla patologia di base. Tuttavia,

non si può escludere che l'aumento rilevato sia dovuto a un monitoraggio particolarmente attento delle gravidanze derivate da concepimenti assistiti;

- del fatto che la ICSI aumenta le possibilità di fecondazione rispetto alla FIVET solo nei casi di sterilità da fattore maschile severo o in caso di precedente insuccesso di fecondazione con tecnica FIVET, ma una volta avvenuta la fecondazione le percentuali di gravidanza ottenute con le due tecniche sono le stesse.

I prelievi chirurgici degli spermatozoi possono avvenire mediante varie tecniche a seconda della situazione clinica del soggetto.

In ogni caso nel centro devono essere presenti gli strumenti tecnologici per garantire la possibilità di congelare gli spermatozoi o di eseguire un prelievo testicolare.

5) Valutazione del fattore maschile di infertilità.

La valutazione del fattore maschile di infertilità è compito dello specialista andrologo, dell'endocrinologo con competenze andrologiche per la valutazione e la terapia delle patologie andrologiche cliniche e dell'urologo per le sue specifiche competenze.

Il prelievo dei gameti maschili può essere praticato con metodiche diverse in relazione alle cause di sterilità maschile:

- patologie eiaculatorie;
- azoospermie ostruttive;
- dispermie secretive (lievi-medie-gravi);
- azoospermie secretive.

Le tecniche utilizzate in relazione a tali patologie possono essere:

- prelievo urinario post-eiaculazione (eiaculazione retrograda);
- prelievo transuretrale dopo elettrostimolazione e massaggio prostatico (aneiaculazione);
- raccolta dell'eiaculato, prelievo testicolare, epididimale, deferenziale, vescicolare con tecnica chirurgica, microchirurgica, percutanea.

6) Test genetici preimpianto (PGT)

I test genetici preimpianto hanno la finalità di individuare malattie genetiche presenti nell'embrione e che si manifesterebbero alla nascita in caso di gravidanza evolutiva:

- malattie monogeniche causate da mutazioni trasmesse da uno o entrambi i genitori (tecnica identificata dalla sigla PGT-M, test genetico preimpianto-monogeniche);
- riarrangiamenti cromosomici derivati dallo sbilanciamento gametico di anomalie cromosomiche strutturali bilanciate presenti nella coppia, di cui le traslocazioni cromosomiche sono le più frequenti (tecnica identificata dalla sigla PGT-SR, test genetico preimpianto-riarrangiamenti strutturali).

I test genetici preimpianto possono anche essere utilizzati per accertare una condizione di euploidia/aneuploidia nell'embrione (tecnica identificata dalla sigla PGT-A, test genetico preimpianto-aneuploidie), riducendo potenzialmente il rischio di aborto e di gravidanze evolutive cromosomicamente patologiche. Il test PGT-A può essere proposto inoltre dopo ripetuti fallimenti di impianto e/o in caso di età materna avanzata.

Il significato della PGT-A in termini clinici deve essere illustrato alla coppia.

L'accesso alle tecniche di PGT-M e PGT-SR prevede una consulenza genetica.

In ogni caso, è necessaria la firma di un consenso informato specifico che indichi

- finalità della tecnica
- probabilità di successo / insuccesso
- rischi connessi.

La procedura prevede una serie di azioni con questa sequenza:

1. le cellule destinate all'analisi genetica vengono prelevate nel laboratorio di fecondazione in vitro;
2. la tecnica più utilizzata al momento si basa sull'analisi di cellule del trofotoderma della blastocisti. Anche i globuli polari dell'ovocita e il blastomero di un embrione in giorno +3 risultano informativi, ma, seppur molto comuni nel passato, il loro uso è attualmente limitato. DNA di derivazione embrionale è presente anche all'interno del fluido del blastocele e nel mezzo di coltura;
3. il laboratorio di embriologia ha la responsabilità di fornire un'identificazione univoca tra le cellule sottoposte a biopsia e l'embrione corrispondente. Tutte le cellule e gli embrioni utilizzati per l'indagine genetica devono essere manipolati singolarmente, evitando la contaminazione del DNA proveniente da altre cellule, da altri campioni o dall'operatore. Sia le cellule biopsizzate che gli embrioni corrispondenti devono essere identificati ed etichettati con cura ed essere rintracciabili durante l'intera procedura. Durante questi passaggi, è necessario adottare doppi controlli di identità. La tracciabilità per l'identificazione dell'embrione deve essere garantita anche durante l'analisi nel laboratorio genetico di riferimento;
4. una volta terminata la biopsia della blastocisti, si procede alla sua crioconservazione qualora sia necessario per il completamento dell'analisi genetica;
5. il trasferimento embrionario basato sui risultati dell'analisi genetica.

7) Preservazione della fertilità

È indicata la preservazione della fertilità femminile per ragioni mediche (cause oncologiche, genetiche, autoimmuni, endocrine, chirurgiche e patologie ematologiche) laddove le patologie esistenti mettano a rischio la fertilità futura e rendano pertanto necessario la sua preservazione.

La preservazione della fertilità femminile può essere eseguita attraverso la crioconservazione ovocitaria, e/o la crioconservazione del tessuto ovarico. La soppressione ovarica con analoghi e antagonisti del GnRH può essere proposta nei casi in cui le tecniche di crioconservazione non siano applicabili o anche in combinazione alle tecniche di crioconservazione per preservare la funzionalità ovarica.

È compito dello specialista inquadrare dal punto di vista clinico-diagnostico la/le strategia/e migliore/i per preservare la fertilità femminile.

La preservazione della fertilità maschile è indicata per ragioni mediche (cause oncologiche, genetiche, autoimmuni, endocrine, chirurgiche) attraverso la crioconservazione dei gameti maschili.

È compito dello specialista inquadrare dal punto di vista clinico-diagnostico la/le strategia/e migliore/i per preservare la fertilità maschile.

È auspicabile la preservazione della fertilità con crioconservazione preventiva dei gameti nelle persone sane, con familiarità e/o portatrici di mutazioni geniche predisponenti patologie mediche e/o neoplastiche con possibile compromissione della propria fertilità.

INDICAZIONI PROCEDURALI

Accertamento dei requisiti per l'accesso alle tecniche

I requisiti previsti dal comma 3 dell'art. 12 della Legge 40/2004 vengono accertati dal medico che raccoglie l'autocertificazione dello stato di matrimonio o di convivenza della coppia.

Esami preconcezionali

I soggetti che si rivolgono ad un centro per un trattamento di PMA devono aver effettuato gli esami previsti in funzione preconcezionale per la donna, l'uomo e la coppia dal DPCM 12 gennaio 2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale - Supplemento n.15, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502".

Screening per patologie infettive

In ordine allo screening per patologie infettive, sia in caso di tecniche di PMA di tipo omologo che di tecniche di PMA con donazione di gameti, si rinvia al decreto del Presidente della Repubblica 23 agosto 2019, n. 131 "Regolamento di attuazione della direttiva 2012/39/UE della commissione, del 26 novembre 2012, che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani".

Comportamento da tenere in caso di presenza di patologia infettiva

Quando vi siano coppie positive per HIV, HBV o HCV che vogliano intraprendere un trattamento di fecondazione in vitro devono essere considerate le implicazioni di queste patologie infettive per i potenziali figli.

REGISTRAZIONE E MANTENIMENTO DEI DATI (* VEDI PROTOTIPO)

1. Per ogni coppia deve essere approntata una scheda clinica che contenga le generalità di entrambi i partner, il loro recapito ed in cui siano riportate:

- a. i dati anamnestici e clinici dei componenti la coppia;
- b. eventuali esami genetici ed infettivologici;
- c. la diagnosi;
- d. il trattamento con le prescrizioni terapeutiche e la descrizione della procedura eseguita;
- e. le eventuali tecniche di anestesia e/o sedazione e/o analgesia utilizzate;
- f. i nominativi del/degli operatori;
- g. il decorso clinico;
- h. eventuali complicanze;
- i. l'esito del trattamento.

Gli esami di accertamento dello stato di gravidanza devono essere adeguatamente documentati.

2. Per ogni paziente deve essere approntata una scheda di laboratorio che contenga le generalità di entrambi i partner, il loro recapito e le altre informazioni anche in coerenza con la Sezione E/2. "Registrazione documentazione" dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012, completata con gli eventuali riferimenti specifici per le tecniche di PMA con donazione di gameti, per le quali si rinvia all'allegato III della Direttiva 2006/17/CE e successive modifiche, recepite dal decreto del Presidente della Repubblica n. 131 del 2019, recante "Regolamento di attuazione della direttiva 2012/39/UE della commissione, del 26 novembre 2012, che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani".

3. La scheda clinica e la scheda di laboratorio debbono essere conservate dal centro.

4. In una relazione conclusiva, clinica e biologica, destinata al medico curante e consegnata all'utente al termine della prestazione devono essere indicati:

- la procedura impiegata ed i dettagli della stessa;
- il monitoraggio endocrino/ecografico;
- i dati di laboratorio inerenti le caratteristiche seminali ovocitarie ed embrionarie nei vari giorni di coltura;
- gli eventuali farmaci utilizzati durante il prelievo ovocitario;
- il risultato ottenuto;
- ogni indicazione terapeutica utile al curante per il periodo successivo alla procedura effettuata.

REGISTRAZIONE E MANTENIMENTO DEI DATI

(*prototipo – elementi minimi da prevedere)

Bozza di Scheda Clinica

Codice centro - Codice Identificativo Coppia - Codice ciclo – (in caso di eterologa) Codice gameti utilizzati

| Scheda Anagrafica | |
|--|----------------------------------|
| Paziente | Partner |
| Nome e Cognome | Nome e Cognome |
| Data di nascita | Data di nascita |
| Luogo di nascita e provincia | Luogo di nascita e provincia |
| Regione di residenza e provincia | Regione di residenza e provincia |
| Indirizzo | |
| Stato Civile | Stato Civile |
| Titolo di Studio | Titolo di Studio |
| Professione | Professione |
| Eventuali rapporti di parentela con il partner | |

| Scheda Anamnestica-Clinica | |
|--|----------------|
| Paziente | |
| Anamnesi Generale | |
| Anamnesi Riproduttiva | |
| Esami | |
| Diagnosi | |
| Trattamento | |
| Prescrizioni Terapeutiche | |
| Descrizione procedure eseguite | |
| Gruppo sanguigno e fattore Rh | |
| Partner | |
| Anamnesi Generale | |
| Anamnesi Riproduttiva | |
| Esami | |
| Diagnosi | |
| Trattamento | |
| Prescrizioni Terapeutiche | |
| Descrizione procedure eseguite | |
| Gruppo sanguigno e fattore Rh | |
| Esito documentato della procedura (accertamento dello stato di gravidanza) | |
| Anestesia – Sedazione - Analgesia | |
| Paziente | Partner |
| Nome e Cognome | Nome e Cognome |
| Identificazione paziente S.O. | |
| Nominativi Operatori | |
| Decorso Clinico | |
| Eventuali Complicanze | |
| Esito | |
| Data | |
| Firma del compilatore | |

Bozza di Scheda Laboratorio

Codice centro - Codice Identificativo Coppia Codice ciclo – (in caso di eterologa) Codice gameti utilizzati

| Scheda di Laboratorio | |
|---|----------------------------------|
| <i>Paziente</i> | <i>Partner</i> |
| Nome e Cognome | Nome e Cognome |
| Data di nascita | Data di nascita |
| Luogo di nascita e provincia | Luogo di nascita e provincia |
| Regione di residenza e provincia | Regione di residenza e provincia |
| Gruppo sanguigno e fattore Rh | Gruppo sanguigno e fattore Rh |
| Tecniche minori | |
| Tipo e n. di lotto di catetere utilizzato | |
| Partner | |
| Caratteristiche spermatiche (prima e dopo la preparazione), nonché il metodo di preparazione del campione e la tipologia e il lotto del terreno di coltura utilizzato per la preparazione | |
| Tecniche maggiori | |
| Paziente | |
| Data di stimolazione | |
| Eventuali complicazioni alla stimolazione | |
| Data del prelievo | |
| Registrazione lotto ago pick up | |
| Eventuali complicazioni al prelievo | |
| Numero di ovociti prelevato e grado di maturità | |
| (in caso di eterologa) Numero di ovociti ricevuti da donazione e grado di maturità | |
| Numero ovociti inseminati | |
| Numero ovociti fertilizzati | |
| Numero embrioni prodotti e loro descrizione morfologica | |
| Numero embrioni trasferiti | |
| Documentazione stadio sviluppo embrionale | |
| <i>I dati riferiti all'embrione devono includere</i> | |
| Numero del lotto e mezzo utilizzato per la coltura | Lotto N° _____ Mezzo _____ |
| Tempo intercorso fra prelievo ovocitario e il transfer | |
| Tempo intercorso fra l'inseminazione dell'ovocita e il transfer | |
| Numero degli embrioni e loro stadio di sviluppo al momento del transfer | |
| Tipo e n. di lotto di catetere utilizzato al momento del transfer | |
| Numero ovociti congelati | |
| Eventuale numero ovociti destinati alla donazione per eterologa | |
| Eventuale numero ovociti destinati alla donazione per ricerca | |
| Numero ovociti eliminati | |
| Numero e codifica utilizzata per l'identificazione degli ovociti congelati | |
| Eventuale numero e codifica degli embrioni congelati | |
| Numero e codifica utilizzata per l'identificazione degli embrioni congelati | |
| Codifica per la corrispondenza delle cartelle cliniche | |
| Eventuale numero degli embrioni estinti per sviluppo anomalo o degenerati | |
| Partner | |
| Data di raccolta | |
| (se eterologa) eventuale codice e numero delle pailletes/vials destinate alla donazione per eterologa | |
| Caratteristiche spermatiche (prima e dopo la preparazione), nonché il metodo di preparazione del campione e la tipologia e il lotto del terreno di coltura utilizzato per la preparazione | |
| Pailletes/vials di eventuali campioni di liquido seminale congelati (numero e codifica) | |
| Firma dell'operatore/i | |

MISURE DI TUTELA DELL'EMBRIONE

SPERIMENTAZIONE SUGLI EMBRIONI UMANI (ARTICOLO 13, LEGGE N. 40/2004)

Ai sensi dell'art. 13 (Sperimentazione sugli embrioni umani) della l. n. 40/2004:

“1. È vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano.

2. La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative.

3. Sono, comunque, vietati:

a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge;

b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo);

c) interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca;

d) la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere... (omissis)”.

Sono consentiti interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo, conformemente alla sentenza della Corte Costituzionale n. 229 del 21 ottobre 2015, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 46 del 18 novembre 2015 a mente della quale non configura una ipotesi di reato *“la condotta di selezione degli embrioni nei casi in cui questa sia finalizzata ad evitare l'impianto nell' utero della donna di embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili rispondenti ai criteri di gravità di cui all' art. 6, comma 1, lettera b) della legge 22 maggio 1978, n.194 [...] e accertate da apposite strutture pubbliche”* o private autorizzate.

La Corte Costituzionale, con sentenza n. 84 del 13 aprile 2016 ha dichiarato inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'art. 13, commi 1, 2 e 3 della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 9, 13, 31, 32 e 33, primo comma, Cost., ritenendo che unicamente al legislatore *«compete la valutazione di opportunità (sulla base anche delle “evidenze scientifiche” e del loro raggiunto grado di condivisione a livello sovranazionale) in ordine, tra l'altro, alla utilizzazione, a fini di ricerca, dei soli embrioni affetti da malattia – e da quali malattie – ovvero anche di quelli scientificamente “non biopsabili”; alla selezione degli obiettivi e delle specifiche finalità della ricerca suscettibili di giustificare il “sacrificio” dell'embrione; alla eventualità, ed alla determinazione della durata, di un previo periodo di crioconservazione; alla opportunità o meno (dopo tali periodi) di un successivo interpello della coppia, o della donna, che ne verifichi la confermata volontà di abbandono dell'embrione e di sua destinazione alla sperimentazione; alle cautele più idonee ad evitare la “commercializzazione” degli embrioni residui».*

LIMITI ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE SUGLI EMBRIONI (ARTICOLO 14, LEGGE N. 40/2004).

Ai sensi dell'art. 14 (Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni) della l. n. 40/2004: *“1. È vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n.194.*

2. *Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'articolo 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario.*

3. *Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile.*

(...)

5. *I soggetti di cui all'articolo 5 sono informati sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero.*

(...)

8. *È consentita la crioconservazione dei gameti maschile e femminile, previo consenso informato e scritto.*

(...)”.

L'art. 14 della l. 40/2004 è stato oggetto di alcune pronunce della Corte Costituzionale: con sentenza n. 151/2009, la Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, limitatamente alle parole «*ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre*», e l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 3, della legge n. 40 del 2004 «*nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna*».

La Corte Costituzionale, con sentenza n. 96 /2015, ha, altresì, dichiarato l'illegittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194, accertate da apposite strutture pubbliche.

Infine, la Corte Costituzionale, con sentenza n. 229/2015, ha dichiarato inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, co. 1 e 6, della l. 40/2004, ritenendo che non sia «*censurabile la scelta del legislatore del 2004 di vietare e sanzionare penalmente la condotta di «soppressione di embrioni», ove pur riferita [...] agli embrioni che, in esito a diagnosi preimpianto, risultino affetti da grave malattia genetica*».

Tutti gli embrioni non immediatamente trasferiti vengono crioconservati e mantenuti presso i centri dove le tecniche sono state effettuate e i relativi oneri sono a carico dei medesimi centri per il primo anno successivo alla fecondazione e/o alla gravidanza e al parto. I costi saranno a carico della coppia in caso la stessa decida di procrastinare oltre il primo anno il transfer degli embrioni crioconservati.

La donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento degli embrioni crioconservati.

Nella scheda clinica sono riportate le motivazioni in base alle quali è stato ipotizzato un numero ottimale di embrioni per far ottenere una o più gravidanze a quella coppia e, eventualmente, quelle in base alle quali si è stabilito quali e quanti embrioni non trasferiti siano temporaneamente da crioconservare.

CRIOCONSERVAZIONE DEGLI EMBRIONI (ARTICOLO 14, COMMA 3, LEGGE N. 40/2004)

Si rinvia alla Sezione B/6.2 “Criopreservazione e stoccaggio”, B/7 “Attrezzature e materiali”, E/6. “Stoccaggio”, E/7. “Documentazione”, E/8. “Controlli”, E/9. “Crioconservazione degli embrioni: modalità e termini” dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012 (Rep. atti n. 59/CSR).