

MODALITÀ DI ATTUAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI DIAGNOSI GENETICA PRE-IMPIANTO (PGD)

Ambito applicativo

L'ambito applicativo della genetica pre-impianto è la valutazione diagnostica di anomalie genetiche e cromosomiche durante cicli di IVF negli embrioni prima del loro trasferimento in utero. Ogni anno in Italia 2000 coppie sono a rischio di concepire un feto affetto da una qualsiasi di queste patologie (elaborazioni dati ISTAT e orpha.net). Le possibilità che si prospettano per queste coppie contemplanò il concepimento spontaneo con eventuale aborto ex all'art. 6 c. 1, lett. b) della Legge 194/78, l'adozione, la fecondazione eterologa o la diagnosi genetica pre-impianto (PGD).

La PGD è una tecnica ormai ampiamente consolidata nella PMA e finalizzata all'identificazione, all'interno di una coorte embrionaria prodotta da una coppia nel corso di un trattamento di fecondazione in vitro, degli embrioni non affetti da una specifica patologia genetica che la coppia è ad elevato rischio di trasmettere alla prole.

La PGD consente di riconoscere la sussistenza di alterazioni genetiche (cromosomiche e geniche) in embrioni di coppie ad elevato rischio procreativo per malattia dalla quale sono affetti o portatori i genitori.

Le coppie candidate a tale procedura diagnostica sono le coppie a rischio di trasmissione alla prole di una delle 10.000 malattie genetiche note e diagnosticabili (dati WHO), tra le quali figurano con maggior frequenza la fibrosi cistica, beta-talassemia, distrofia muscolare spinale, X fragile, neurofibromatosi, emofilia o coppie in cui uno od entrambi i partner presenti una anomalia cromosomica nel cariotipo eseguito da sangue periferico (esempio traslocazioni Robertsoniane, reciproche o mosaicismi periferici).

Le coppie ad elevato rischio di trasmissione di malattie genetiche sono state finora generalmente orientate alla diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi per consentire l'identificazione delle eventuali anomalie genetiche entro le prime 10-16 settimane di gestazione. Entrambe le procedure prevedono il campionamento di cellule fetali, dalle quali viene estratto il DNA per l'esecuzione delle indagini per evidenziare la presenza di mutazioni di specifici geni e/o alterazioni cromosomiche. Sebbene tali tecniche di diagnosi prenatale rappresentino oggi procedure idonee per evitare la nascita di bambini affetti da malattie genetiche, le coppie che vi fanno ricorso devono affrontare, nel caso in cui venga individuato un feto affetto da una grave anomalia genetica, una interruzione della gravidanza, di cui all'art. 6 c. 1, lett. b) della Legge 194/78. L'esperienza disponibile, inoltre, evidenzia che molte coppie affrontano ripetute interruzioni di gravidanza prima di generare un bambino non malato.

Quindi, la possibilità di una scelta alternativa alla diagnosi prenatale è una opportunità eticamente rilevante per le coppie ad elevato rischio di trasmissione di gravi anomalie genetiche che possono così evitare il ricorso ad una interruzione della gravidanza ex art. 6 c.

1, lett. b) della Legge 194/78, spesso devastante dal punto di vista psicologico e non sempre accettata dal punto di vista etico/morale.

Il quadro normativo

La questione della ammissibilità delle tecniche diagnostiche pre-impianto coinvolge aspetti delicatissimi ed essenziali della persona umana, sia sul piano individuale che collettivo ed in primis, il diritto alla c.d. identità (e integrità) genetica del nascituro, alla tutela del genoma umano contro i rischi di manipolazioni anche a fini eugenetici. A tale scopo si riportano i principali passaggi normativi:

L. 40/04, "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" che all'14 c. 5 prevede espressamente che la coppia che si sottopone a procedure di PMA ha diritto di essere informata *'sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero'*.

L. 194/78 che all'art. 1 recita "1. Lo Stato garantisce il diritto alla procreazione cosciente e responsabile, riconosce il valore sociale della maternità e tutela la vita umana dal suo inizio. 2. L'interruzione volontaria della gravidanza, di cui alla presente legge, non è mezzo per il controllo delle nascite."

Sentenza 96/2015 della Consulta della Corte costituzionale che ha rilevato l'illegittimità costituzionale degli artt. 1, cc. 1 e 2, e 4, c. 1, della legge 40/04 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. Secondo la Consulta: "(..) il sistema normativo, cui danno luogo le disposizioni censurate, non consente (pur essendo scientificamente possibile) di far acquisire "prima" alla donna una informazione che le permetterebbe di evitare di assumere "dopo" una decisione ben più pregiudizievole per la sua salute", (..) palese la violazione degli artt. 3 e 32 Costituzione per il mancato rispetto del diritto alla salute della donna. Senza peraltro che il vulnus, così arrecato a tale diritto, possa trovare un positivo contrappeso, in termini di bilanciamento, in una esigenza di tutela del nascituro, il quale sarebbe comunque esposto all'aborto. (..) la normativa in oggetto "costituisce, pertanto, il risultato di un irragionevole bilanciamento degli interessi in gioco, in violazione anche del canone di razionalità dell'ordinamento – ed è lesiva del diritto alla salute della donna fertile portatrice (ella o l'altro soggetto della coppia) di grave malattia genetica ereditaria – nella parte in cui non consente, e dunque esclude, che, nel quadro di disciplina della legge in esame, possano ricorrere alla PMA le coppie affette da patologie siffatte, adeguatamente accertate, per esigenza di cautela, da apposita struttura pubblica specializzata. Ciò al fine esclusivo della previa individuazione di embrioni cui non risulti trasmessa la malattia del genitore comportante il pericolo di rilevanti anomalie o malformazioni (se non la morte precoce) del nascituro, alla stregua del medesimo "criterio normativo di gravità" già stabilito dall'art. 6, comma 1, lettera b), della legge n. 194 del 1978.

DGRT n. 837/2014 all. C che contiene una puntuale regolamentazione della PGD riguardo alle indicazioni terapeutiche, alle modalità del percorso per il trattamento e ai requisiti strutturali e funzionali dei centri autorizzati all'esecuzione della tecnica.

Indicazioni alla PGD

Il Sistema sanitario regionale si ispira ad un modello fondato sul rispetto di tutti gli individui, compresi coloro che sono portatori di handicap intellettivi, psichici e fisici.

Questo modello si riflette nella necessità di presidiare adeguatamente il campo di applicazione della PGD, sancendo l'esclusione di ogni tipo di selezione con finalità eugenetica.

Le possibili indicazioni per una PGD dovranno tenere conto delle conseguenze che ne possono derivare, a tal fine occorrerà valutare attentamente i pro e i contro, ponendo in primo piano la tutela del nascituro, la gravità, la prognosi e le possibilità terapeutiche dell'eventuale patologia, nonché i rischi per la salute della futura gestante o madre.

La Corte costituzionale nella predetta sentenza individua quale criterio di accesso uniforme agli screening genetici pre-natali e pre-impianto i criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 rinviando al legislatore l'eventuale predisposizione *“(...) di apposite disposizioni al fine della auspicabile individuazione (anche periodica, sulla base della evoluzione tecnico-scientifica) delle patologie che possano giustificare l'accesso alla PMA di coppie fertili e delle correlative procedure di accertamento (anche agli effetti della preliminare sottoposizione alla diagnosi preimpianto) e di una opportuna previsione di forme di autorizzazione e di controllo delle strutture abilitate ad effettuarle”*.

Alla luce delle predette indicazioni, al fine di definire quanto più possibile l'ambito di patologie che consentano lo svolgimento degli screening pre-impianto secondo indicazioni terapeutiche precise e conformi ai principi di appropriatezza, ad ulteriore specificazione di quanto stabilito all'allegato C della Delibera GRT 837/14, ed in particolare del punto 2, *Indicazioni alla PGD*, vengono individuati i seguenti criteri di ammissibilità in base alla gravità della patologia che consentono il ricorso responsabile a tale metodica a seguito di approfonditi consulti e dettagliate informazioni:

a) Coppie di affetti o portatori sani di **malattie monogeniche** (es. Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, etc.), che possono essere trasmesse alla prole

b) Pazienti portatori di **alterazioni cromosomiche strutturali** (es. traslocazioni, delezioni, duplicazioni o inversioni). Soggetti portatori di anomalie cromosomiche strutturali generalmente sono sani ma hanno un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di produrre gameti con sbilanci cromosomici che possono determinare la nascita di prole affetta, possono causare infertilità o poliabortività. I soggetti affetti da patologia cromosomica (sindromi da delezioni/duplicazioni) hanno un elevato rischio di avere prole affetta e di avere una riduzione della fertilità

c) Pazienti portatori di un **mosaicismo cromosomico**, cioè pazienti con un cariotipo alterato a causa della presenza di linee cellulari con assetto cromosomico diverso (alterazioni di numero/struttura)

La PGD offre la possibilità di individuare gli embrioni privi delle anomalie cromosomiche o monogeniche che ne hanno determinato l'accesso (indicazione clinica) migliorando l'*outcome* riproduttivo di queste coppie, considerando sempre i limiti tecnici della PGD.

Si precisa infine che gli embrioni risultati affetti dalla specifica patologia indagata con PGD e che la coppia non vuole trasferire, ai sensi e per gli effetti dell'art 13 e 14 L. 40/04 così come integrato dalle sentenze Corte Costituzionale 151/2009, 96/2015 e 229/2015, saranno crioconservati dal centro medico che ha effettuato la biopsia di PMA.

Modalità di accesso

Le coppie accedono al percorso per la diagnosi genetica preimpianto con le modalità illustrate nella flow-chart (appendice 1).

La PGD può essere proposta da parte del genetista o del ginecologo che nell'ambito di un programma di PMA (omologa e/o eterologa) evidenziano un elevato rischio di familiarità per una malattia genetica.

Presupposti essenziali per proporre questo approccio diagnostico sono:

- l'aver eseguito diagnosi molecolare e/o citogenetica della patologia presente nella famiglia per la quale venga documentata la presenza di anomalie/mutazioni e la loro natura sicuramente patogenetica;
- la correlazione tra le anomalie evidenziate con il quadro clinico del soggetto
- la rilevabilità delle anomalie su biopsia embrionaria con le tecniche in uso nel centro di Genetica Medica che esegue il test.

Tale valutazione viene fatta sulla base della documentazione, preliminarmente alla presa in carico della coppia (vedi appendice 1);

Se sussistono le condizioni sopra menzionate la coppia verrà presa in carico dall'equipe specialistica (composta da ginecologo, genetista, psicologo) che valuta l'esistenza dei presupposti integranti i criteri di gravità di cui all'art 6 comma 1, lettera b), della legge 194/78, nell'ambito del percorso descritto (appendice 1). Solo in caso di sussistenza di tali criteri verrà prodotto un certificato congiunto e la coppia potrà procedere alla diagnosi genetica pre-impianto, previo assenso da parte della coppia stessa dopo aver ricevuto adeguate informazioni sulla metodica e sulle possibili alternative.

In prima applicazione, stante la complessità e delicatezza della materia ed a garanzia della corretta ed omogenea identificazione dei criteri di gravità che consentono il ricorso alla PGD, tutti i casi, prima della emanazione del certificato, verranno sottoposti a valutazione da parte di una apposita Commissione regionale (Gruppo Multidisciplinare Regionale GMR) per l'espressione di un parere sulla presenza delle indicazioni necessarie.

Gruppo Multidisciplinare Regionale (GMR)

Il Gruppo Multidisciplinare Regionale ha il compito di valutare tutti i casi per i quali viene proposta la diagnosi pre-impianto per verificare la presenza dei criteri di gravità di cui all'art. 6 c. 1, lett. b) della Legge 194/78.

E' da considerarsi pertanto un elemento di garanzia sotto il profilo etico e normativo considerato l'ambito innovativo di questa tecnica che solo negli ultimi anni è stata ammessa nell'ordinamento italiano ed è altresì un'assicurazione di uniformità di trattamento per tutto il territorio regionale per le coppie che intendono accedere a questa metodica.

Il Gruppo è composto da un genetista, un ginecologo ed uno psicologo individuati a livello regionale tra un pool di professionisti con competenze specifiche designati dalle aziende sanitarie regionali che hanno un centro di PMA.

La composizione del GMR è rinnovata trimestralmente, il settore competente della Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana provvede a calendarizzare la rotazione degli operatori facenti parte il Gruppo e dei relativi sostituti, utilizzando l'elenco di esperti precedentemente individuato, che viene periodicamente aggiornato.

La struttura che ha in carico la coppia invia ai componenti del GMR la scheda del caso, contenente le informazioni, in formato anonimo, necessarie per la valutazione; qualora uno o più componenti del GMR facciano parte dell'equipe medica che sta seguendo la coppia, il materiale è inviato al/i sostituto/i.

Il GMR esprime il parere entro i successivi 7 giorni lavorativi dal ricevimento della richiesta; ogni componente del gruppo esprime singolarmente la propria valutazione, che deve essere sinteticamente motivata, utilizzando un format predisposto ad uopo che viene inviato direttamente all'equipe medica che ha sottoposto il caso ed al settore competente della Regione Toscana per il popolamento con dati anonimizzati di un data base che verrà utilizzato per l'aggiornamento in progress dei criteri e per l'esecuzione di audit periodici che possono prevedere un apporto di competenze di tipo giuridico per quanto riguarda l'andamento dell'attività nel suo complesso. La decisione sul caso è assunta a maggioranza dei componenti il GMR. Qualora un componente sia impossibilitato a pronunciare il proprio parere deve provvedere a comunicarlo al sostituto entro un termine congruo affinché venga rispettato il termine fissato per esprimere la valutazione del GMR.

Il Gruppo opera di norma in via telematica.

In ottica di omogeneità di trattamento delle coppie, qualora sussistano dubbi, il GMR può richiedere il materiale anonimo archiviato in Regione.

Nell'evenienza di parere discordante tra equipe medica e GMR, la coppia avrà la possibilità di effettuare un colloquio diretto di valutazione con il GMR che si dovrà esprimere entro i successivi 7 giorni lavorativi.

Consenso informato

Ai fini dell'esecuzione degli screening genetici di pre-impianto ai pazienti verranno fornite informazioni puntuali e dettagliate ai fini dell'acquisizione di un consenso informato specifico ed ulteriore rispetto a quanto già previsto in sede di PMA.

Per la diagnosi pre-impianto per la ricerca di anomalie cromosomiche, volta a rilevare la presenza di aneuploidie significative, in considerazione del rischio elevato di falsi negativi/positivi la paziente dovrà sottoscrivere, previa acquisizione di adeguate informazioni, un consenso ulteriore (appendice 2-3)

Standard di qualità del percorso PGD

Deve essere assicurato il rispetto dei requisiti e dei criteri di qualità e sicurezza contenuti nell'all. C della DGRT 837/2014.

La PGD è una complessa procedura che prevede una stretta collaborazione tra il Centro PMA e l'Unità di Genetica Medica che concorre a garantire la consulenza genetica e il test genetico (appendice 1).

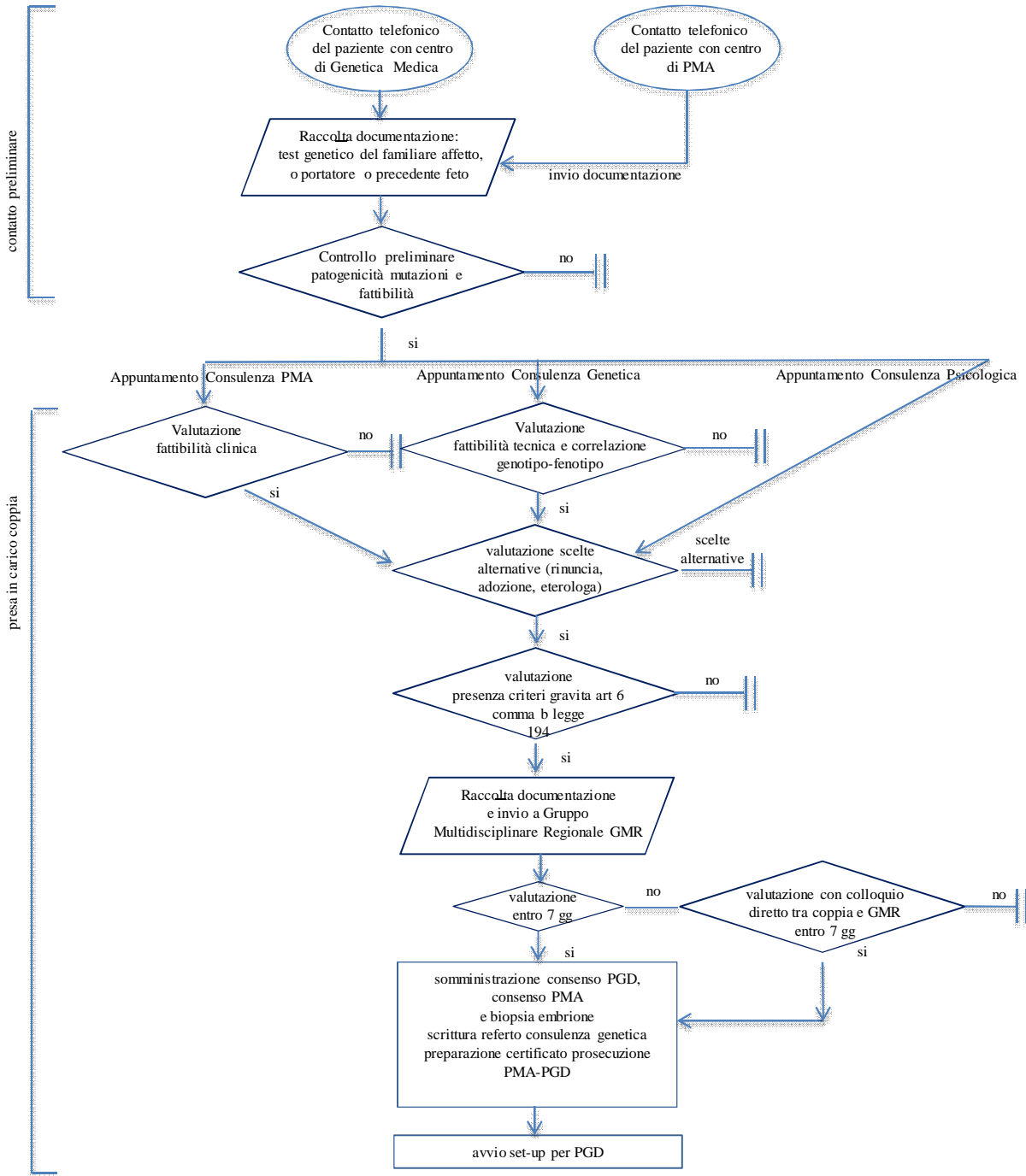
Per quanto riguarda il Centro di Diagnosi Genetica pre-impianto tenuto conto che:

- il PGD Consortium dell'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) raccomanda che la PGD venga eseguita solo in laboratori accreditati (Harton et al., 2011) e la Human Fertilisation and Embryology Authority del Regno Unito ne ha fatto un obbligo
- l'Organisation for Economic Co-operation and Development Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing (OECD, 2007) afferma che "tutti i laboratori che refertano i risultati di test di genetica molecolare per scopi di assistenza clinica dovrebbero essere accreditati od ottenere un riconoscimento equivalente".

In aggiunta a quanto già previsto nell'allegato sopraindicato si prevede che il laboratorio di Genetica che esegue la PGD debba assicurare:

- l'affidamento della responsabilità esecutiva complessiva a figure in possesso di documentate competenze specifiche tecnico professionali e gestionali;
- la presenza di un Sistema interno di Gestione per la Qualità (SGQ);
- il possesso dei requisiti previsti dallo Standard SIGU "Sistema di Gestione per la Qualità nei Laboratori di Genetica Medica" ;
- la partecipazione a programmi regolari di valutazione esterna della qualità (VEQ) per la verifica costante della competenza;
- l'adesione a processi regolari di verifica, da parte di un soggetto indipendente, della conformità ai requisiti definiti in norme internazionali e, nello specifico, la norma UNI-EN ISO 9001 e successivi aggiornamenti.

Appendice 1 – Flow -chart



Appendice 2: **Facsimile consensi informati**

CARTA INTESTATA CENTRO di PMA

INFORMATIVA PER BIOPSIA DI EMBRIONI

Gentile Signora/Egregio Signor

Il presente modulo informativo e consenso è redatto conformemente alle seguenti normative:
“legge 40/2004: norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicata su G.U.R.I. n. 45 del 24 febbraio 2004,
“decreto 16 dicembre 2004 n. 336: Regolamento recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicato su G.U.R.I. n. 42 del 21 febbraio 2005,
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 151 1 aprile - 8 maggio 2009” pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n. 19 del 13 maggio 2009,
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 96 14 aprile - 14 maggio 2015” pubblicata su G.U. n. 23 del 10 giugno 2015,
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 229 6 ottobre - 21 ottobre 2015” pubblicata su G.U. n. 46 del 18 novembre 2015

La sua sottoscrizione è obbligatoria ai sensi dell'articolo 6 comma 1 della legge 40/04, in quanto la mancanza di sottoscrizione comporterebbe sanzioni amministrative a carico del medico e della struttura. Poiché inevitabilmente un'informativa scritta rischia di essere eccessivamente complessa e tecnica senza garantire una piena comprensione dei propri contenuti da parte dei pazienti, essa deve essere necessariamente accompagnata da un colloquio orale con il medico a cui siete invitati a chiedere eventuali spiegazioni e chiarimenti di quanto da Voi non compreso.

PREMESSO

che avete già accettato/accetterete di essere sottoposti ad un ciclo di concepimento assistito denominato: **“FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO IN UTERO DEGLI EMBRIONI”** come da consenso già sottoscritto/che sottoscriverete;

che la biopsia dell'embrione viene effettuata per eseguire la diagnosi genetica preimpianto per l'identificazione di embrioni affetti da una specifica patologia genetica di cui uno od entrambi i componenti della coppia sono portatori o per la diagnosi di anomalie cromosomiche ovvero anomalie di numero dei cromosomi che si generano spontaneamente nell'embrione il ricorso alla diagnosi genetica preimpianto legittima il medico ad inseminare tutti gli ovociti raccolti (purchè risultati idonei ad essere inseminati) come da piano terapeutico allegato al consenso **“FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO IN UTERO DEGLI EMBRIONI”**;

che ai sensi dell'art. 14 comma 5 della Legge 40/04, delle sentenze Corte Cost n.151/09, n.96/2015 e n. 229/2015, avete richiesto di avere notizia dello stato di salute degli embrioni formati nel trattamento di PMA;

che nel caso di specie, dai referti medici allegati alla cartella clinica è possibile evincere che l'utilizzo di vostro materiale genetico comporta il rischio di formazione di embrioni geneticamente patologici con la conseguenza di un elevato grado di rischio, non solo per la salute psicofisica della paziente ma anche per l'eventuale concepito;

che è possibile acquisire informazioni sul rischio sopra rilevato attraverso l'esecuzione della metodica finalizzata alla diagnosi preimpianto per la ricerca di anomalie strutturali, cromosomiche o genetiche;

che in alcuni casi, ai fini dell'ottenimento del risultato atteso può porsi l'esigenza di eseguire una seconda biopsia sull'embrione;

che la predetta metodica presenta un significativo margine di incertezza in relazione alla possibilità che si verifichino falsi negativi con conseguente trasferimento di embrioni patologici ovvero falsi positivi con la conseguenza che non venga trasferito un embrione sano essendo stato valutato come patologico. In merito alla non assoluta efficienza della tecnica, in caso di trasferimento di embrioni che esiti in gravidanza, si raccomanda l'effettuazione di diagnosi prenatale (villocentesi o amniocentesi) da eseguire alle scadenze indicate dagli specifici protocolli.

In caso di positività del test è possibile ricorrere ad interruzione di gravidanza. In caso di mancata effettuazione della diagnosi prenatale ovvero di scelta da parte della coppia di non effettuare comunque la diagnosi prenatale, nessun addebito potrà essere mosso al presente Centro riguardo l'inefficiacia/inefficienza della metodica applicata di cui era stata fornita adeguata informazione, e diligentemente eseguita sulla base delle migliori conoscenze disponibili di cui allo stato dell'arte medica.

Il presente modulo vuole informarVi sui seguenti punti:

1. Tempi:

Come a Voi ben noto il trattamento di PMA in vitro "classico" si compone di una prima fase in cui la partner viene stimolata farmacologicamente affinché produca ovociti. In una seconda eventuale fase essi verranno prelevati chirurgicamente e, se idonei, verranno inseminati con il liquido seminale del partner. In una terza ed eventuale fase gli embrioni se formati ed idonei, saranno trasferiti.

La biopsia viene effettuata negli embrioni allo stadio di 8 cellule (giorno 3) o allo stadio di blastocisti (giorno 5), prima del loro eventuale trasferimento. L'iter della diagnosi genetica preimpianto prevede, in alcuni casi, la crioconservazione degli embrioni, procedura che espone gli stessi a rischio di degenerazione correlato al processo di congelamento/scongelo.

2. Modalità tecniche:

Una volta sviluppato l'embrione, attraverso un'apertura nella zona pellucida, si procederà al prelievo di un numero adeguato di cellule sulle quali sarà condotta l'indagine genetica.

3. Finalità:

La biopsia è finalizzata alla diagnosi preimpianto con lo scopo di valutare e informarVi, come da Voi richiesto ai sensi dell'art. 14 comma 5 della Legge 40/04 e delle sentenze della Corte Costituzionale n. 151/09, n. 96/2015 e n. 229/2015, dello stato di salute degli embrioni generati in vitro. A questo proposito si deve sottolineare che, allo stato attuale, la tecnica è mirata all'analisi della patologia di cui la coppia è portatrice e pertanto ciò non esclude che l'embrione possa essere portatore di altre anomalie (numeriche, strutturali o genetiche) diverse da quelle ricercate. In caso di traslocazioni, la tecnica è mirata all'analisi della presenza di traslocazioni sbilanciate. Non consente di distinguere tra embrioni portatori e non portatori della stessa traslocazione bilanciata presente nel genitore.

4. Rischi e problematiche connesse alla tecnica:

L'effettuazione della biopsia non comporta ulteriori rischi alla salute fisica della donna rispetto a quelli evidenziati nel consenso al trattamento di PMA. Per quanto riguarda l'embrione, non si può escludere che il prelievo di una o più cellule possa comportare un rischio di danno con conseguenti problemi di attecchimento dell'embrione stesso.

5. Mancata effettuazione della diagnosi preimpianto:

La mancata effettuazione della diagnosi preimpianto da una parte rischia di ridurre le percentuali di successo del trattamento di PMA rendendolo, in alcune coppie, del tutto inopportuno perché avente scarsissime possibilità di successo, dall'altra, in particolare in coppie che formano embrioni compatibili con la vita, comporta il rischio di avere un contemporaneo trasferimento di embrioni sani ed embrioni patologici.

E' noto infatti che embrioni con assetto genetico "patologico", ancorché compatibile con la vita, sono maggiormente soggetti ad aborti spontanei; così come è noto che l'aborto spontaneo o volontario di un feto può provocare a sua volta l'aborto spontaneo di un altro feto in caso di gravidanza plurima (gemellare, trigemina, ecc.).

6. Questioni bioetiche connesse alla diagnosi preimpianto.

Oltre alle questioni di natura bioetica di un qualsiasi trattamento di PMA, il ricorso alla diagnosi preimpianto comporta una ulteriore serie di questioni bioetiche sia connesse al potenziale rischio di danneggiare l'embrione durante la fase di prelievo della/e cellule da sottoporre a biopsia, sia al rischio di falsi positivi con conseguente non trasferimento di embrioni sani.

Ulteriori questioni bioetiche derivano dal fatto che la diagnosi preimpianto potrebbe essere utilizzata con finalità eugenetiche, ovvero ancora, visti i continui progressi della genetica, volte a selezionare embrioni non portatori di patologie ad insorgenza tardiva (predisposizione genetica al tumore).

Per l'approfondimento di tali questioni bioetiche il centro, conformemente a quanto prevede la Legge 40/04 mette a disposizione della coppia consulenze psicologiche e bioetiche.

In ogni caso non verrà effettuato contemporaneo trasferimento di embrioni patologici con embrioni sani per motivi di tutela di salute della donna e degli embrioni stessi.

Nell'ipotesi in cui l'esecuzione della tecnica di diagnosi preimpianto metta in evidenza la presenza di embrioni patologici siete a conoscenza del fatto che essi non possono essere distrutti in quanto la distruzione è espressamente vietata dall'art. 13 e 14 Legge 40/04, e che

rimarranno crioconservati presso il Centro che ha eseguito la biopsia embrionaria, nella misura in cui risultino essere vitali.

7. Percentuali di successo

Il PGD Consortium, per i trattamenti di PMA eseguiti da quando si è cominciata ad utilizzare la tecnica al 2004, ha rilevato l'instaurazione di gravidanza per ciclo tra il 22,5% ed il 29% a secondo del tipo di patologia sofferta.

Pertanto, premesso che ai sensi dell'art 14 comma 5 Legge 40/04 e delle sentenze della Corte Cost. n.151/09, n. 96/2015 e n. 229/2015 volete avvalervi del diritto di conoscere lo stato di salute dell'embrione fermo quanto prospettato nell' atto di consenso al trattamento di PMA, nel rispetto del comma 1 dell'articolo 6 (consenso informato) della Legge 40/2004, siete stati informati in maniera dettagliata dal

Dott./Prof
Cognome Nome

Telefono

davanti a cui firmate il presente consenso, sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione della tecnica di PMA con diagnosi preimpianto, sulle probabilità di successo e sui rischi dalla stessa derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO PER BIOPSIA DI EMBRIONI

(Partner maschile)

NOME COGNOME

.....

NATO A IL

RESIDENTE A VIA

TEL PROFESSIONE

.....

TITOLO DI STUDIO C.F.

(Partner femminile)

NOME COGNOME

.....

NATO A IL

RESIDENTE A VIA

TEL PROFESSIONE

.....

TITOLO DI STUDIO C.F.

Dichiariamo di:

Aver preso visione dell'**INFORMATIVA PER EFFETTUAZIONE DI BIOPSIA DI EMBRIONI** facente parte di questo consenso che conferma le informazioni ricevute.

Aver avuto l'opportunità di porre domande chiarificatrici e di aver avuto risposte soddisfacenti

Aver avuto tutto il tempo necessario prima di decidere se partecipare o meno

Non aver avuto alcuna coercizione indebita nella richiesta del consenso

Pertanto, nell'ipotesi in cui la diagnosi preimpianto metta in evidenza la presenza di embrioni patologici siamo a conoscenza del fatto che essi non saranno distrutti in quanto la distruzione

è espressamente vietata dall'art. 14 comma 1 Legge 40/04, e che saranno oggetto di crioconservazione qualora considerati vitali.

A questo proposito, avendo compreso tutto quanto sopra letto, dichiariamo sin d'ora la volontà di abbandonare quegli embrioni risultati affetti da:

- Anomalie incompatibili con la vita postnatale
- Anomalie compatibili con la vita postnatale da noi ritenute invalidanti

Dichiariamo di avere già provveduto a firmare il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n.196 recante il codice in materia dei protezione dei dati personali durante i colloqui preliminari.

Dichiariamo di essere coscienti che la mancanza del consenso al trattamento dei dati non consente l'effettuazione della terapia.

Dichiariamo inoltre di essere consci che in caso di dichiarazione mendace si applicherà la previsione di cui all'art. 76 commi 1 e 2 del T.U. della disposizione legislativa e regolamenti in materia di documentazione amministrativa, di cui al Decreto del P.d.R. n.455/2000.

Dichiariamo (ai sensi dell'art.5 della legge 40/2004 di essere coniugati ovvero stabilmente conviventi dal e di ricercare una gravidanza da anni.

_____, li _____

Firma

Firma

Firma del Medico che ha raccolto il consenso.....

CARTA INTESTATA CENTRO DI GENETICA

INFORMATIVA PER DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO

Gentile Signora/Egregio Signor

Il presente modulo informativo e consenso è redatto conformemente alle seguenti normative:
“legge 40/2004: norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicata su G.U.R.I. n. 45 del 24 febbraio 2004; Linee Guida L.40/04 del 01/07/2015;
“decreto 16 dicembre 2004 n. 336: Regolamento recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicato su G.U.R.I. n. 42 del 21 febbraio 2005;
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 151 1 aprile - 8 maggio 2009” pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n. 19 del 13 maggio 2009;
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 162 9 aprile - 10 giugno 2014” pubblicata su G.U. n. 26 del 18 giugno 2014;
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 96 14 aprile - 14 maggio 2015” pubblicata su G.U. n. 23 del 10 giugno 2015;
“Sentenza della Corte Costituzionale n. 229 6 ottobre - 21 ottobre 2015” pubblicata su G.U. n. 46 del 18 novembre 2015

La sua sottoscrizione è obbligatoria ai sensi dell’articolo 6 comma 1 della legge 40/04, in quanto la mancanza di sottoscrizione comporterebbe sanzioni amministrative a carico del medico e della struttura. Poiché inevitabilmente un’informativa scritta rischia di essere eccessivamente complessa e tecnica senza garantire una piena comprensione dei pazienti, essa deve essere necessariamente accompagnata da un colloquio orale con il medico al quale siete invitati a chiedere spiegazioni ed eventuali chiarimenti di quanto da Voi non compreso.

Ciò precisato, deve essere

PREMESSO

che avete già accettato/accterete di essere sottoposti ad un ciclo di concepimento assistito denominato: “FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO IN UTERO DEGLI EMBRIONI” come da consenso già sottoscritto/che sottoscriverete;

che la diagnosi genetica pre-impianto è stata concepita per l’identificazione di embrioni affetti da una specifica patologia genetica di cui uno od entrambi i componenti della coppia sono portatori o per la diagnosi di anomalie cromosomiche ovvero anomalie di numero dei cromosomi che si generano spontaneamente nell’embrione, il ricorso alla diagnosi genetica pre-impianto legittima il medico ad inseminare tutti gli ovociti raccolti (purché risultati idonei ad essere inseminati) come da piano terapeutico allegato al consenso “FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO IN UTERO DEGLI EMBRIONI”;

che ai sensi dell’art. 14 comma 5 della Legge 40/04, delle sentenze Corte Cost n.151/09, n.96/2015 e n. 229/2015, avete richiesto di avere notizia dello stato di salute degli embrioni formati nel trattamento di PMA;

che nel caso di specie, dai referti medici allegati alla cartella clinica è possibile evincere che l'utilizzo di vostro materiale genetico comporta il rischio di formazione di embrioni geneticamente patologici con la conseguenza di un elevato grado di rischio, non solo per la salute psicofisica della paziente ma anche per l'eventuale concepito;

che è possibile acquisire informazioni sul rischio sopra rilevato attraverso l'esecuzione della metodica finalizzata alla diagnosi preimpianto per la ricerca di anomalie strutturali, cromosomiche o genetiche;

che la predetta metodica presenta un significativo margine di incertezza in relazione alla possibilità che si verifichino falsi negativi con conseguente trasferimento di embrioni patologici ovvero falsi positivi con la conseguenza che non venga trasferito un embrione sano essendo stato valutato come patologico. In merito alla non assoluta efficienza della tecnica, in caso di trasferimento di embrioni che esiti in gravidanza, si raccomanda l'effettuazione di diagnosi prenatale (villocentesi o amniocentesi) da eseguire alle scadenze indicate dagli specifici protocolli;

che in alcuni casi, ai fini dell'ottenimento del risultato atteso può porsi l'esigenza di eseguire una seconda biopsia sull'embrione;

che in caso di positività del test evidenziatasi a seguito di villocentesi o amniocentesi è possibile ricorrere ad interruzione di gravidanza. In caso di mancata effettuazione della diagnosi prenatale ovvero di scelta da parte della coppia di non effettuare comunque la diagnosi prenatale, nessun addebito potrà essere mosso al Centro medico che ha eseguito la prestazione riguardo l'inefficacia/inefficienza della metodica applicata di cui era stata fornita adeguata informazione.

Ciò premesso, vengono fornite le seguenti ulteriori informazioni utili:

1. Modalità:

La diagnosi genetica preimpianto è destinata alle coppie a rischio di specifiche malattie ereditarie o anomalie cromosomiche. Le coppie vengono sottoposte ad una consulenza di accesso al percorso di diagnosi genetica preimpianto. Durante tale consulenza vengono riportati dalla coppia risultati di test genetici pregressi relativi a mutazioni puntiformi o anomalie cromosomiche. Preliminarmente all'esecuzione della diagnosi preimpianto si rende necessario indagare l'assetto genetico della regione genomica dei futuri genitori ed eventuali altri parenti. Questa prima fase dell'indagine prende il nome di *set up*. Tale fase è utile come controllo ulteriore di verifica di segregazione della mutazione, come verifica di eventuale contaminazione e di presenza di artefatti tecnici (Allele Drop Out).

Per tale scopo può essere utile recuperare oltre al materiale biologico della coppia, campioni di altri parenti. Una volta terminati gli accertamenti sopracitati, la coppia procederà nel percorso di PMA. Inoltre, la procedura di diagnosi genetica preimpianto può richiedere anche l'analisi degli embrioni non progressivi del ciclo di PMA in corso e di eventuali altri cicli. Le biopsie embrionali vengono analizzate presso la _____
_____ (indicare il centro che lo esegue personalizzando il consenso)

secondo la tecnica resasi maggiormente indicata sulla base del quesito diagnostico e delle moderne tecnologie di indagine.

2. Tempi:

La fase di *set up*, preliminare alla diagnosi genetica preimpianto, richiede almeno un mese dall'acquisizione di tutti i campioni biologici richiesti per l'indagine stessa.

La tempistica della diagnosi genetica preimpianto, che parte dal momento dell'esecuzione della biopsia, si conclude nel tempo utile per l'eventuale trasferimento in utero degli embrioni nel ciclo utile successivo a quello in cui è stata eseguita la diagnosi.

3. Finalità:

La diagnosi preimpianto ha lo scopo di valutare e informarVi, come da Voi richiesto ai sensi dell'art. 14 comma 5 della Legge 40/04 e delle sentenze della Corte Costituzionale n. 151/09, n. 96/2015 e n. 229/2015, dello stato di salute degli embrioni generati in vitro. A questo proposito si deve sottolineare che, allo stato attuale, la tecnica è mirata all'analisi della patologia di cui la coppia è portatrice e pertanto ciò non esclude che l'embrione possa essere portatore di altre anomalie (numeriche, strutturali o genetiche) diverse da quelle ricercate. In caso di traslocazioni, la tecnica è mirata all'analisi della presenza di traslocazioni sbilanciate. Non consente di distinguere tra embrioni portatori e non portatori della stessa traslocazione bilanciata presente nel genitore.

4. Rischi e problematiche connesse alla tecnica:

a) È possibile che si verifichino casi di falsi negativi (con conseguente trasferimento di embrioni patologici) ovvero casi di falsi positivi (con la conseguenza che non si trasferirà un embrione sano essendo stato valutato come patologico).

A questo proposito, i dati pubblicati dal PGD Consortium per trattamenti effettuati nel 2004 riportano che nel 2% delle gravidanze insorte, la diagnosi prenatale o postnatale ha messo in evidenza la presenza di malattia nel 2% (falsi negativi). Questo rischio di inefficacia diagnostica, pur fonte di grave stress per la coppia, è comunque nettamente inferiore al rischio per la coppia di trasmettere la patologia al concepito (che può variare a seconda dei casi dal 25% ad oltre il 50%). È inoltre possibile che durante l'analisi genetica si verifichi il fenomeno ADO (Allele Drop Out), che consiste nella non rilevabilità della mutazione responsabile della patologia e la cui incidenza è stimata intorno al 10%. In questo caso, è possibile che la mutazione ricercata non si evidenzii comportando casi di falsi negativi.

b) Nel caso in cui la coppia chieda, sul materiale prelevato, di effettuare anche l'indagine per anomalie cromosomiche di tutti i cromosomi, si informa che vi è la possibilità di falsi negativi e falsi positivi. Le conoscenze su tale argomento sono in continua evoluzione. I dati di letteratura attualmente reperibili riportano una percentuale di falsi positivi (Capalbo A et al. Human Reproduction, Vol.28, No.8 pp. 2298–2307, 2013) e di falsi negativi (Johnson DS et al Molecular Human Reproduction, Vol.16, No.12 pp. 944–949, 2010) di circa il 2%.

(Stefan C. Kane, Elissa Willats, Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura, Jonathan Hyett, Fabrício da Silva Costa, Pre-Implantation Genetic Screening Techniques: Implications for Clinical Prenatal Diagnosis in Fetal Diagnostic and Therapy; 2016;40:241–254)

In ogni caso per evitare il rischio di un falso negativo si raccomanda comunque l'effettuazione di diagnosi prenatale (villocentesi o amniocentesi) alle scadenze di cui ai

protocolli ginecologici **salvo** che: a) si verifichino specifici rischi di aborto spontaneo (in tal caso dovrà essere valutata con il ginecologo che segue la gravidanza quale sia il miglior rapporto tra rischi e benefici della diagnosi prenatale); b) la partner non procederebbe comunque ad una interruzione volontaria di gravidanza.

In caso di mancata possibilità di effettuare la diagnosi prenatale ovvero di scelta di non effettuare comunque la diagnosi prenatale, nessun addebito potrà essere mosso al Centro medico che ha eseguito la prestazione per l'inefficacia/inefficienza della tecnica diligentemente eseguita sulla base delle migliori conoscenze disponibili di cui allo stato dell'arte medica.

5. Rischi specifici per il nascituro:

Oltre ai rischi indicati nell'atto di consenso al trattamento di PMA, qualora si verifichi un caso di falso negativo il nascituro, se affetto da patologia genetica compatibile con la vita, nascerebbe con tale patologia, mentre se affetto da patologia non compatibile con la vita è destinato ad essere abortito naturalmente, con rischi per la vita di un eventuale nascituro trasferito contemporaneamente.

6. Questioni bioetiche connesse alla diagnosi preimpianto.

Oltre alle questioni di natura bioetica di un qualsiasi trattamento di PMA, il ricorso alla diagnosi preimpianto comporta una ulteriore serie di questioni bioetiche sia connesse al potenziale rischio di danneggiare l'embrione durante la fase di prelievo della/e cellule da sottoporre a biopsia, sia al rischio di falsi positivi con conseguente non trasferimento di embrioni sani.

Ulteriori questioni bioetiche derivano dal fatto che la diagnosi preimpianto potrebbe essere utilizzata con finalità eugenetiche, ovvero ancora, visti i continui progressi della genetica, volte a selezionare embrioni non portatori di patologie ad insorgenza tardiva (predisposizione genetica al tumore).

Per l'approfondimento di tali questioni bioetiche il centro, conformemente a quanto prevede la Legge 40/04 mette a disposizione della coppia consulenze psicologiche e bioetiche.

A questo proposito il medico nonostante eventuale vostra richiesta, ai sensi dell'art.6 ultimo comma della L.40/04, si riserva di rifiutare il trasferimento di embrioni geneticamente patologici quando sussistano motivi di tutela della salute. In ogni caso non verrà effettuato contemporaneo trasferimento di embrioni patologici con embrioni sani per motivi di tutela di salute della donna e degli embrioni stessi.

Nell'ipotesi in cui l'esecuzione della tecnica di diagnosi preimpianto evidenzi la presenza di embrioni patologici siete a conoscenza del fatto che essi non possono essere distrutti in quanto la distruzione è espressamente vietata dall'art. 13 e 14 Legge 40/04, e che rimarranno crioconservati presso il Centro che ha eseguito la biopsia embrionaria nella misura in cui siano risultati essere vitali.

7. Percentuali di successo

Il PGD Consortium, per i trattamenti di PMA eseguiti da quando si è cominciata ad utilizzare la tecnica al 2004, ha rilevato l'instaurazione di gravidanza per ciclo tra il 22,5% ed il 29% a secondo del tipo di patologia sofferta.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO PER DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO

(Partner maschile)

NOME COGNOME
NATO A IL
RESIDENTE A VIA
TEL PROFESSIONE
TITOLO DI STUDIO C.F.

(Partner femminile)

NOME COGNOME
NATO A IL
RESIDENTE A VIA
TEL PROFESSIONE
TITOLO DI STUDIO C.F.

Dichiariamo di:

Aver preso visione dell' **INFORMATIVA PER DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO** facente parte di questo consenso che conferma le informazioni ricevute.

Aver avuto l'opportunità di porre domande chiarificatrici e di aver avuto risposte soddisfacenti

Aver avuto tutto il tempo necessario prima di decidere se partecipare o meno

Non aver avuto alcuna coercizione indebita nella richiesta del consenso

Essere a conoscenza che nell'ipotesi in cui la diagnosi preimpianto metta in evidenza la presenza di embrioni patologici essi non saranno distrutti in quanto la distruzione è espressamente vietata dall'art. 13 e14 comma 1 Legge 40/04, e che saranno oggetto di crioconservazione nella misura in cui risultino essere vitali.

Tipologia di test

Sulla base di tutto quanto sopra riportato, dichiariamo di voler procedere con:

diagnosi genetica preimpianto per l'identificazione di embrioni affetti dalla specifica patologia genetica di cui uno dei membri della coppia è affetto ovvero entrambi siamo portatori

Indicare la specifica patologia genetica _____

diagnosi genetica preimpianto per l'identificazione di embrioni affetti dalla specifica patologia genetica (Indicare la specifica patologia genetica _____) di cui uno dei membri della coppia è affetto ovvero entrambi siamo portatori in associazione all'identificazione di anomalie cromosomiche di tutti i cromosomi

diagnosi genetica preimpianto per l'identificazione di anomalie cromosomiche, nel caso in cui almeno uno dei membri della coppia è affetto o portatore di anomalia cromosomica

Disponibilità del materiale residuo

Con la presente sottoscrizione:

acconsentiamo

non acconsentiamo

che _____ (indicare il centro che lo esegue personalizzando il consenso) utilizzi il materiale biologico di scarto residuo per i controlli di qualità come previsto dalle relative normative regionali.

Nel caso in cui da questa indagine emergessero informazioni rilevanti e condizionanti, a giudizio del medico, riguardo a valutazione del paziente inerenti la scelta procreativa, dichiariamo di:

voler essere informati

non voler essere informati

riguardo agli esiti dell'indagine.

Dichiariamo inoltre:

- di essere a conoscenza che qualora il difetto genetico da analizzare risulti di notevole complessità o richieda strumentazione non presente in azienda il Centro Medico si riserva di comunicare: le ragioni che non consentono di eseguire la tecnica di diagnosi genetica preimpianto; differenti tempi e/o costi e/o modalità tecniche.

- di avere già provveduto a firmare il consenso al trattamento dei dati personali (ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n.196 recante il codice in materia di protezione dei dati personali e del provvedimento del Garante della Privacy Autorizzazione n.8/14 del 30-12-2014 Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici durante i colloqui preliminari.

- di essere coscienti che la mancanza del consenso al trattamento dei dati non consente l'effettuazione della terapia.

- di essere consci che in caso di dichiarazione mendace si applicherà la previsione di cui all'art. 76 commi 1 e 2 del T.U. della disposizione legislativa e regolamenti in materia di documentazione amministrativa, di cui al Decreto del P.d.R. n.455/2000.

_____, li _____

Firma

Firma

Firma del Medico che ha raccolto il consenso.....

INFORMATIVA PER PERCORSO PMA/PGD IN REGIONE TOSCANA

Si informa che il percorso di PMA/PGD in Regione Toscana consta di una serie di passaggi come illustrato nella flow-chart allegata e come di seguito descritto:

1. Contatto preliminare con la coppia

La coppia che si dimostra interessata ad intraprendere un percorso PMA PGD in Regione Toscana avrà un primo contatto preliminare con il Centro di Genetica Medica o il Centro PMA. Qualsiasi sia la struttura di primo contatto, verrà chiesto di visionare, preliminarmente alla presa in carico, la documentazione relativa al test genetico effettuato nel familiare affetto o portatore o nel precedente feto per cui viene espressa la volontà di richiedere una PGD. Tale documentazione sarà valutata dal personale di riferimento del Centro di Genetica Medica al fine di verificare in via preliminare la patogenicità della mutazione e la conseguente fattibilità a priori della PGD.

2. Presa in carico della coppia

A seguito delle valutazioni preliminari la coppia può essere presa in carico dal Centro. Verranno di seguito forniti un appuntamento di consulenza PMA ed un appuntamento di consulenza genetica. Nel corso della consulenza PMA verrà valutata la fattibilità clinica e l'accessibilità alla PMA secondo il DGR 650/2014. Nel corso della consulenza genetica verrà valutata la correlazione genotipo fenotipo e la fattibilità tecnica a posteriori. Nel caso, a seguito di entrambe le consulenze, sia possibile procedere nel percorso PMA PGD la coppia effettuerà una consulenza multidisciplinare in presenza dei consulenti ginecologo, genetista e psicologo durante la quale verranno presentate e valutate con la coppia scelte alternative rispetto al percorso di PMA PGD (rinuncia, adozione, fecondazione eterologa). Qualora la coppia sia ferma nella volontà di intraprendere un percorso di PMA PGD verrà effettuata la valutazione della presenza dei criteri di gravità secondo quanto riportato nell'art. 6 comma b della legge 194. Nel caso in cui tali criteri siano rispettati tutta la documentazione relativa agli accertamenti svolti dalla coppia ai fini del percorso PMA PGD verrà inviata in modalità anonima, al Gruppo Multidisciplinare Regionale (GMR) per la richiesta di parere in merito all'esecuzione della PMA PGD.

3. Valutazione del Gruppo Multidisciplinare Regionale

Il Gruppo Multidisciplinare Regionale esprimerà un parere in merito all'esecuzione della PMA PGD richiesta dalla coppia nell'arco dei successivi 7 giorni lavorativi dall'invio della documentazione. Nel caso il parere sia negativo la coppia può richiedere entro 7 giorni lavorativi un colloquio diretto con il Gruppo Multidisciplinare Regionale. Nel caso il Gruppo Multidisciplinare Regionale si esprima anche in seconda istanza con parere negativo la coppia non potrà procedere nel percorso PMA/PGD. In caso contrario, ossia qualora il Gruppo Multidisciplinare Regionale si dimostri favorevole al proseguimento del percorso, la coppia verrà nuovamente convocata per la firma di consenso PMA, del consenso PGD e

della biopsia embrionale. Verrà di conseguenza emesso il certificato e avviato il necessario set up per PGD.

Firma

