



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SESSIONE LIII

Seduta del 18 dicembre 2023

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SEZIONE III

Vista la richiesta di parere della Direzione generale della Prevenzione sanitaria (DGPRES) avente per oggetto: *Aggiornamento delle Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (L. 40/2004, art. 7). Richiesta di parere al Consiglio superiore di sanità (CSS)*;

Premesso che con tale richiesta la DGPRES trasmette al Consiglio superiore di sanità (CSS), per acquisirne il parere tecnico, così come previsto dalle attuali disposizioni in merito, il testo delle Linee guida predisposto dal Tavolo tecnico di approfondimento delle tematiche relative alla procreazione medicalmente assistita (PMA), istituito presso l'Ufficio di Gabinetto, alle cui attività la DGPRES partecipa con propria rappresentante;

Visto l'articolo 7 della legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante "*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*" che prevede che il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), e previo parere del CSS, definisca e aggiorni periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica, le "*Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita*";

Considerato che le suddette Linee guida aggiornano le "*Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita*" approvate dal CSS nella seduta dell'8 febbraio 2022, alla luce delle evidenze scientifiche e degli interventi giurisprudenziali della Corte Costituzionale più recenti;

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 151 del 1° aprile 2009, 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;

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 162 del 9 aprile 2014, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 26 del 18 giugno 2014, con la quale è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale dell'art. 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 nella parte in cui stabilisce per la coppia di cui all'art. 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'art. 9, comma 1,

della legge n. 40 del 2004, dove recita “*E’ vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo*” (comprendendo nel giudizio di illegittimità gli artt. 9, 1° e 3° comma e 12, 1° comma, in quanto connessi);

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 96 del 14 maggio 2015, 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, 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»;

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 229 del 21 Ottobre 2015, che:

- 1) ha dichiarato 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;
- 2) ha dichiarato non fondata la questione di legittimità costituzionale dell’articolo 14, commi 1 e 6, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), sollevata in riferimento agli artt. 2 e 3 della Costituzione ed all’art. 117, primo comma Cost., in relazione all’art. 8 della Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell’uomo e delle libertà fondamentali (CEDU), firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con legge 4 agosto 1955, n. 848 dal Tribunale ordinario di Napoli, con l’ordinanza in epigrafe;

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 84 del 22 marzo 2016, che:

- 1) ha dichiarato inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell’art. 6, comma 3, ultimo capoverso, della legge 19 febbraio 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, dal Tribunale ordinario di Firenze con ordinanza;
- 2) 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., dal Tribunale ordinario di Firenze con la medesima ordinanza;

Vista la sentenza della Corte Costituzionale n. 161 del 24 maggio 2023, che:

- 1) ha dichiarato inammissibili le questioni di legittimità costituzionale dell’art. 6, comma 3, ultimo periodo, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), sollevate, in riferimento agli artt. 13, primo comma, e 32, secondo comma, della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Roma, in composizione monocratica, con ordinanza;
- 2) dichiara non fondate le questioni di legittimità costituzionale dell’art. 6, comma 3, ultimo periodo, della legge n. 40 del 2004, sollevate, in riferimento agli artt. 2, 3 e 117, primo comma, Cost., quest’ultimo in relazione all’art. 8 della Convenzione europea dei diritti dell’uomo, dal Tribunale ordinario di Roma, in composizione monocratica, con la medesima ordinanza;

Tenuto conto che le Linee guida sono vincolanti per tutte le strutture autorizzate all’applicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita;

Considerato che, per meglio comprendere le modifiche apportate alle linee guida ancora vigenti e alle Linee Guida approvate dal Consiglio nella seduta del 8 febbraio 2022, la DGP

ha fornito un quadro sinottico nel quale sono stati evidenziati gli aggiornamenti presenti nel nuovo testo che è stato sottoposto al parere del CSS;

Tenuto conto che la Sezione ha approfondito l'istruttoria alla luce delle innovazioni tecnico-scientifiche e delle sentenze della Corte Costituzionale sopravvenute;

Tenuto conto che la Sezione ha condiviso, nella seduta del 18 dicembre, la relazione presentata dalla prof.ssa Porcu, Relatrice per l'argomento, che ha rappresentato i seguenti punti di interesse delle Linee Guida in oggetto:

- la stesura delle Linee guida sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) del 2023 è in linea con le modalità di trattazione delle versioni precedenti;
- nel rispetto delle disposizioni della legge 40/2004 sull'aggiornamento periodico delle linee guida, la versione in esame è stata correttamente aggiornata alla luce delle sentenze della Consulta 151/2009, 162/2014, 96/2015, 229/2015, 84/2016, 161/2023;

Tenuto conto, inoltre che – stante la segnalazione di urgenza pervenuta dalla DGPRES in data 15 dicembre 2023, classificata DGPRES.9/I.4.c.c - la Sezione non ha potuto relazionare nella riunione mensile del Comitato di Presidenza, come di prassi, in merito all'espressione del parere e ai suoi contenuti;

Esaminata la letteratura aggiornata, riportata nelle voci bibliografiche (**allegato 1**);

Dopo approfondita discussione, all'unanimità:

ESPRIME

parere favorevole all'impianto complessivo del documento "*Linee Guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita*", sottoponendo, contestualmente, all'attenzione di codesta Direzione generale i sotto elencati **rilievi tecnici** degni di menzione, dei quali segnala l'opportunità di una modifica, secondo quanto riportato nei seguenti punti:

a) Punto 5. Valutazione del fattore maschile di infertilità.

Nel testo è riportato: "*È compito dello specialista andrologo, o endocrinologo con competenze andrologiche*".

Si ritiene necessario includere fra le professionalità elencate il **medico specialista urologo** che possiede la specifica competenza chirurgica necessaria a eseguire il prelievo degli spermatozoi dalle vie genitali maschili.

b) Punto 6. Test genetici preimpianto.

Nel testo è riportato: "*I test genetici preimpianto possono anche essere utilizzati per accertare una condizione di euploidia/aneuploidia nell'embrione allo scopo di aumentare la possibilità di successo per transfer della procedura di PMA (tecnica identificata dalla sigla PGT-A, test genetico preimpianto-aneuploidie), riducendo significativamente il rischio di aborto e di gravidanze evolutive cromosomicamente patologiche. Il significato della PGT-A in termini di efficacia del percorso di riproduzione assistita deve essere illustrata alla coppia.*"

È da segnalare che nella Procreazione Medicalmente Assistita con fecondazione in vitro (IVF), la selezione degli embrioni da trasferire in utero avviene abitualmente su criteri morfologici. Tuttavia, diverse pazienti non riescono ad ottenere una gravidanza nonostante il trasferimento in utero di embrioni di buona qualità. Una delle cause presunte è che tali embrioni morfologicamente normali presentino un numero anomalo di cromosomi (aneuploidie). Il test genetico preimpianto per le aneuploidie (PGT-A), è stato quindi sviluppato come metodo alternativo per identificare gli embrioni da trasferire nella fecondazione in vitro attraverso la selezione preliminare degli embrioni euploidi da utilizzare clinicamente rispetto agli embrioni aneuploidi non utilizzabili.

Tuttavia l'efficacia della PGT-A, dall'analisi della letteratura pro e contro, rimane controversa.

Il presupposto, infatti, che l'aneuploidia embrionale sia una delle cause principali del mancato impianto embrionale, come viene suggerito da studi sugli aborti spontanei, non è unanimemente condiviso. La presenza, infatti, di mosaicismi è di riscontro frequente negli embrioni allo stadio di sviluppo iniziale e gli embrioni con mosaicismi possono successivamente autocorreggersi. È stato, inoltre, recentemente documentato che l'aneuploidia mitotica non solo rappresenta la maggior parte delle aneuploidie diagnosticate nelle fasi preimpianto ma che negli embrioni umani rappresenta un reperto fisiologico normale in quegli stadi [1-6]. L'elevata velocità con cui si dividono i blastomeri, in particolare nel Trofoectoderma (TE), aumenta il rischio di errori mitotici e di aneuploidia a mosaico, anche se la massa cellulare interna rimane euploide. Ciò sembra limitare la precisione della PGT-A. Il test genetico su un campione di cellule ottenuto dal TE può portare quindi a risultati falsi positivi. Il tasso di falsi positivi della PGT-A è stato, al momento, affrontato da un solo studio clinico [7]. In questo studio non selettivo, embrioni sottoposti a PGD-A sono stati trasferiti prima di conoscere la ploidia determinata dalla PGT-A. I dati riportati hanno documentato che il 41,4% degli embrioni risultati dopo il transfer euploidi hanno prodotto nati vivi, mentre solo il 4% degli embrioni risultati aneuploidi, ha prodotto nati vivi. Per stimare con precisione il tasso di falsi positivi, va rilevato che poiché il 41,4% del gruppo euploide si è impiantato, i 4 impianti nel gruppo aneuploide sono risultati, logicamente, di 10 embrioni euploidi. Pertanto, il tasso di falsi positivi del test in questo studio è stato del 10%. Questo tasso di errore avrebbe comportato lo scarto del 6,8% degli embrioni che hanno dato origine a nati vivi se i risultati del test genetico fossero stati conosciuti prima del trasferimento.

La PGT-A, pertanto, non dovrebbe essere raccomandata a tutti i pazienti di routine. Tuttavia, se il primo trattamento di fecondazione in vitro fallisce, il successivo uso della PGT-A può essere illustrato e discusso con la coppia sottolineando comunque che al momento i risultati non sono scientificamente univoci. [8-11].

c) Punto 7. Preservazione della fertilità.

Nel testo è riportato: *“E’ indicata la preservazione della fertilità femminile per ragioni mediche (cause oncologiche, genetiche, autoimmuni, endocrine e chirurgiche) laddove le patologie esistenti mettano a rischio la fertilità futura e rendano pertanto necessaria la sua preservazione.”*

Si ritiene opportuno inserire, tra le ragioni mediche di preservazione della fertilità, le **patologie ematologiche** potenzialmente responsabili di compromissione della fertilità.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
*f.to Anna Prete

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE
*f.to Fabrizio Starace

* firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993

1. Hassold T., et. al.: A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann. Hum. Genetic.* 1980; 14: pp. 151-178.
2. Baart E.B., et. al.: Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2006; 21: pp. 223-233.
3. Vanneste E., et. al.: Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat. Med.* 2009; 15: pp. 577-578.
4. Yang M., et. al.: Self-correction of mosaicism in human embryos and gastruloids. *Nat. Cell Biol.* 2020; 114: pp. E14-E15.
5. McCoy R.C.: Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. *Trends Genet.* 2017; 33448-446
6. Starostic M.R., et. al.: Single-cell analysis of human embryos reveals diverse patterns of aneuploidy and mosaicism. *Genome Res.* 2020; 30: pp. 814-835.
7. Scott R.T., Ferry K., Su J., Tao X., Scott K., Treff N.R.: Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study. *Fertil Steril* 2012; 97: pp. 870-875
8. Rosenwaks Z, Handyside AH, Fiorentino F, Gleicher N, Paulson RJ, Schattman GL, Scott RT Jr, Summers MC, Treff NR, Xu K. The pros and cons of preimplantation genetic testing for aneuploidy: clinical and laboratory perspectives. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):353-361.
9. Gleicher N, Patrizio P, Brivanlou A. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy - a Castle Built on Sand. *Trends Mol Med.* 2021 Aug;27(8):731-742. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.009. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33446425.
10. Ohishi S, Otani T. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: helpful but not a first choice. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jan;40(1):161-168.
11. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 8;9(9):CD005291.