



REGIONE TOSCANA
GIUNTA REGIONALE

ESTRATTO DAL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 23-03-2015 (punto N 34)

Delibera N 301 del 23-03-2015

Proponente

LUIGI MARRONI

DIREZIONE GENERALE DIRITTI DI CITTADINANZA E COESIONE SOCIALE

Pubblicità/Pubblicazione Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD)

Dirigente Responsabile MARCO MENCHINI

Estensore MARCO MENCHINI

Oggetto

Recepimento dei pareri del Consiglio Sanitario regionale n. 114/2014 e n. 3/2015 in materia di esami di laboratorio donatori/donatrici e di disposizioni sull'utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica

Presenti

ENRICO ROSSI

ANNA RITA BRAMERINI

GIANNI SALVADORI

GIANFRANCO

LUIGI MARRONI

VITTORIO BUGLI

SIMONCINI

VINCENZO

STEFANIA SACCARDI

EMMANUELE BOBBIO

CECCARELLI

SARA NOCENTINI

Assenti

ANNA MARSON

ALLEGATI N°2

ALLEGATI

<i>Denominazione</i>	<i>Pubblicazione</i>	<i>Tipo di trasmissione</i>	<i>Riferimento</i>
A	Si	Cartaceo+Digitale	importazione esportazione gameti
B	Si	Cartaceo+Digitale	gonadotropine donatrici

LA GIUNTA REGIONALE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Richiamata la delibera di Giunta regionale n. 837 del 7 ottobre 2014 con la quale sono stati recepiti i contenuti del sopra citato documento e riportato nell'Allegato A, denominato "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte costituzionale n. 162/2014";

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

Preso atto che nel succitato documento della Conferenza delle Regioni del 4 settembre, recepito con delibera Giunta regionale toscana 837/2014 si prevedendo esami aggiuntivi rispetto a quelli contenuti nella Direttiva 2006/17/CE;

Vista la nota AOO-GRT/309591/Q.060.050 del 16/12/2014, inviata alla Regione Toscana dalle principali società scientifiche italiane per la PMA, che individua in modo dettagliato gli esami e i criteri aggiunti non significativi e rilevanti ai fini della sicurezza sanitaria medica;

Visto il Parere n. 114 del 16 dicembre 2014 del Consiglio Sanitario Regionale, con il quale fa proprio il contenuto della suddetta nota e con il quale ribadisce la non significatività e la scarsa rilevanza di tali esami per la sicurezza sanitaria della procedura di PMA, evidenziando altresì che compromettono in modo rilevante l'importazione e esportazione di gameti;

Ritenuto pertanto di modificare l'Allegato A della DGR 837/2014, con le indicazioni di cui all'Allegato A del presente atto, che ne è parte integrante e sostanziale;

Considerato che la DGR 837/2014 richiedeva un approfondimento di alcune tematiche relative alla PMA tramite il Consiglio Sanitario Regionale, tra cui l'utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donatrici sane;

Visto il parere n. 3/2015 del Consiglio Sanitario Regionale con il quale viene approvato il documento "Utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donne normo-ovulanti";

Ritenuto pertanto di approvare il documento "Utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donne normo-ovulanti", come Allegato B, che è parte integrante e sostanziale del presente atto;

A voti unanimi

DELIBERA

per le motivazioni espresse in narrativa:

1. di recepire il parere del Consiglio sanitario regionale n. 114 del 16 dicembre 2014 e di modificare l'Allegato A della DGR 837/2014, con le indicazioni di cui all'Allegato A del presente atto, che ne è parte integrante e sostanziale;
2. di recepire il parere del Consiglio sanitario regionale n. 3 del 13 gennaio 2015 sul documento "Utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donne normo-ovulanti", come Allegato B, che è parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

SEGRETERIA DELLA GIUNTA
IL DIRETTORE GENERALE
ANTONIO DAVIDE BARRETTA

Il Dirigente Responsabile
MARCO MENCHINI

Il Direttore Generale
VALTERE GIOVANNINI

Allegato A

Esami di laboratorio donatori/ donatrici

- l'**elettroforesi emoglobina** e **G6PDH** per patologie quali la Talassemia e il Favismo, più tipiche della popolazione italiana. Si procederà a verifica nel partner o nella partner di cui si utilizzeranno i gameti
- **Nella donna** :
 - o **Tampone vaginale** e cervicale con ricerca di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis (non obbligatorio)
 - o la **quarantena** o meno, nel caso di ovociti crioconservati, sarà legata all'effettuazione e negatività di esami sierologici come da allegato III e/o HBV-NAT, HCV-NAT, HIV-NAT effettuati il più vicino possibile al momento della crioconservazione
- **Nell'uomo**:
 - o **Spermiocoltura**, urinocoltura, ricerca di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis nel liquido seminale o nelle urine o nel tampone uretrale/urine primo mitto (non obbligatorio).
 - o **Parametri** dei campioni di liquido seminale: si intenderà non tanto campioni seminali con valori al di sopra del 50% centile dei valori di riferimento delWHO (linee guida internazionali) per quanto riguarda concentrazione e motilità progressiva e/o con Test di crioconservazione/scongelo dove il recupero dopo scongelamento deve fornire una percentuale di spermatozoi dotati di motilità rettilinea > 50% di quello del seme pre-crioconservazione, bensì il numero di spermatozoi mobili /ml garantiti nella paillettes

DGRT n. 837/2014 – Fecondazione eterologa

Utilizzo dei farmaci per la stimolazione ovarica in donne normo-ovulanti

Il programma di Ovodonazione prevede che vi sia una donatrice di ovuli ed una ricorrente.

In tutto ciò, al di là del percorso di eleggibilità in termini diagnostici, la donatrice deve sottoporsi ad un trattamento farmacologico di stimolazione dell'ovulazione multipla al fine di poter ottenere un numero adeguato di follicoli e quindi potenzialmente di ovociti che verranno recuperati attraverso il prelievo ovocitario eco-guidato in regime di chirurgia ambulatoriale.

Esiste disponibilità di una ampia letteratura scientifica a riguardo e numerosi sono i protocolli farmacologici applicati in letteratura.

1. Farmaci disponibili in commercio

La **PMA eterologa** prevede un trattamento farmacologico di **stimolazione ovarica sulle donatrici sane** con modalità analoghe a quelle previste per le pazienti incluse nei percorsi di PMA di tipo omologo.

I farmaci impiegabili appartengono alle seguenti categorie:

1. Gonadotropine (G03GA),
 - Gonal-F, Elonva, Meropur, Fostimon, Puregon a dosaggi personalizzati per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo.
 - Gonasi HP, Ovitrelle, Pregnyl per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare.
 2. Analoghi ormone liberatore delle gonadotropine (L02AE),
 - Enantone die, Decapeptyl 0,1, Fertipeptyl
In abbinamento alle gonadotropine con regime lungo: il farmaco viene iniziato almeno una settimana prima dell'inizio del trattamento con gonadotropine nella fase luteale media del ciclo mestruale. E' sospeso quando la maturazione follicolare è completa, immediatamente prima della somministrazione di hCG.
In abbinamento alle gonadotropine per indurre il picco preovulatorio endogeno di LH: al termine della stimolazione ovarica con gonadotropine e quando viene ottenuta una follicologenesi ottimale, la leuprorelina viene somministrata in alternativa all'hCG (indicazione scheda tecnica solo Leuprorelina).
 3. Ormoni liberatori delle anti-gonadotropine (H01CC).
 - Ganirelix, Cetorelix
Prevenzione del picco precoce di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nelle tecniche di riproduzione assistita (ART)
- I medicinali Ovitrelle, Pregnyl, Gonal-F, Elonva, Fertipeptyl, Orgalutran e Cetrotide non specificano in scheda tecnica la riserva del trattamento nelle tecniche di PMA alle sole pazienti affette da deficit della funzione riproduttiva; ciò renderebbe conforme a norma anche il trattamento nelle donatrici normo-ovulanti. L'impiego terapeutico è da ricondurre alla definizione stessa di medicinale di cui all'art. 1 del D.Lgs. n. 219/2006 che comprende anche la modifica delle funzioni fisiologiche a seguito di azione farmacologica comunque presentata avente proprietà curativa.
 - I medicinali Meropur, Fostimon, Puregon, Enantone die, Decapeptyl 0,1 riportano in scheda tecnica la iperstimolazione ovarica nell'ambito delle tecniche di PMA relativamente ai trattamenti di sterilità/infertilità, ma non specificano l'uso riservato alle sole pazienti consentendo una analogia terapeutica con la casistica precedente.

- I medicinali Gonasi HP, Luveris e Pergoveris non riportano in scheda tecnica riferimenti all'impiego nell'ambito delle tecniche di PMA.

Le dosi di gonadotropine applicate in questi casi sono variabili e generalmente comprese tra i 150-225 UI/die fiale s.c. per una durata di circa 10-14 gg, mentre le associazioni tra farmaci possono essere diverse a seconda dei protocolli.

L'impiego dei farmaci, in allegato, di cui alle categorie sopra elencate sulle donatrici sane è già attuato nei paesi europei dove è consentita per legge la tecnica della fecondazione eterologa ed è disponibile a livello internazionale una vasta documentazione scientifica.

Tra i protocolli maggiormente utilizzati c'è l'utilizzo di gonadotropine associate ad analoghi antagonisti e mono somministrazione di analogo agonista per il trigger ovulatorio; questo al fine di avere la semplificazione della terapia e della sua durata con buona compliance nei confronti della donatrice, una riduzione dei costi legati al trattamento; allo stesso tempo questo protocollo non inficia i risultati come emerge da una recente metanalisi ⁽¹⁾.

Recentemente in letteratura, al fine di ridurre il rischio di Sindrome di Iperstimolazione Severa (OHSS), in queste pazienti è stata prevista una analoga associazione tra Gonadotropine e analoghi antagonisti e analoghi agonisti in particolare per il "triggering" dell'ovulazione ⁽²⁾.

Inoltre al fine di limitare l'invasività legata numero di somministrazioni sottocutanee e migliorare il grado di soddisfazione sono stati proposti protocolli con gonadotropine depot ⁽³⁾.

2. Prescrivibilità e concedibilità

Laddove il farmaco possa essere riconducibile ad un trattamento al di fuori delle indicazioni di scheda tecnica (off-label) le norme di riferimento sono indicate nell'art. 3 della DL 23/98 come convertito nella Legge n. 94/98, nell'art. 1, comma 4, del DL 536/96 come convertito nella Legge n. 648/96, nell'art. 2, comma 348 della Legge n. 244/2007 e, per quanto riguarda la concedibilità a carico del servizio sanitario, l'art. 1, comma 796, lettera z) della Legge n. 296/2006, nell'art. 1, comma 4, del DL 536/96 come convertito nella Legge n. 648/96 e nelle specifiche normative finalizzate alla implementazione dei LEA in ambito regionale.

I farmaci a base di **gonadotropine** sono a carico del SSN se soddisfano i criteri previsti dalla **Nota 74** che prevede però il **trattamento per le pazienti con deficit della funzione riproduttiva.**

Il trattamento in donne normo-ovulanti donatrici di gameti femminili non è previsto nella Nota Aifa n. 74 e, pertanto, tali farmaci sono assimilabili alla appartenenza alla **classe C**, ovvero la stessa classe di appartenenza degli altri farmaci impiegabili (L02AE e H01CC).

L'allegato B della DGRT n. 837/2014 stabilisce che la tariffa della prestazione 69.93.D **"Reperimento ovociti da donna che non sta effettuando un ciclo di PMA"** include anche i **farmaci impiegati per la stimolazione ovarica.**

Questo significa che i **farmaci necessari devono essere forniti direttamente dalla struttura referente per la PMA alla donatrice sana, nell'ambito di un percorso di natura ambulatoriale.**

Tale modalità supera di fatto qualsiasi vincolo di concedibilità previsto invece per la erogazione dei farmaci sul territorio a seguito di presentazione di ricetta medica nominativa ad una farmacia aperta al pubblico, ivi compresa la farmacia ospedaliera, e **riconduce correttamente nell'ambito dei LEA l'intero trattamento farmacologico** a cui si deve sottoporre **una donatrice sana di ovociti.**

3. Social freezing e donne affette da neoplasie maligne

Si ritiene che l'utilizzo di gonadotropine sia estendibile anche alle tecniche di social freezing e per la preservazione della fertilità nelle pazienti affette da neoplasie maligne. Per quanto riguarda la rimborsabilità a carico del SSR si rinvia a successivi atti della Regione Toscana.

- (1) *Bodri Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis Fertility and Sterility Vol. 95, No. 1, January 2011.*
- (2) *Bodri, D. et al. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing-hormone agonist triggering in high-risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. Fertil. Steril. 93, 2418–2420 2010.*
- (3) *Requena A. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α . Reprod Biomed Online. 2013 Mar;26(3):253-9.*

Note:

1. Impiego dei farmaci L02AE o H01CC:

- caso PMA omologa: sono a carico della paziente (classe C) e acquistati in farmacia.
- caso PMA eterologa: sono a carico SSR, in quanto prestazione ambulatoriale.

2. Acquisizione del Consenso

Nell'ambito di acquisizione del consenso al trattamento nell'ambito delle tecniche di PMA, le donatrici dovranno ricevere anche una completa informazione relativamente all'impiego dei farmaci, con particolare riferimento agli eventi avversi ed agli effetti collaterali.

3. Le osservazioni sulla concedibilità a carico del SSR sono derivanti dalla lettura e interpretazione di atti già esistenti; laddove estensive sono da intendersi in termini di proposta alla Giunta Regionale