

corso è di Euro 375.000,00 cui far fronte con i fondi disponibili sul capitolo 26246 “Incentivi per l’accesso alle professioni sanitarie” del bilancio gestionale 2015 che presenta la necessaria disponibilità;

Ritenuto di far fronte all’onere relativo agli anni successivi al primo, stimando per l’anno 2016 una spesa di Euro 375.000,000, per gli anni 2017 e 2018 Euro 390.000,00 per ciascun anno ed Euro 260.000,00 per l’anno 2019 con i fondi disponibili sul capitolo 26246 “Incentivi per l’accesso alle professioni sanitarie” del bilancio pluriennale 2015/2017 e successivi bilanci pluriennali;

Ritenuto di rinviare a successivi atti del Dirigente responsabile per materia l’impegno e la liquidazione delle quote per ciascun esercizio finanziario, previa comunicazione annuale, da parte delle Università degli Studi di Firenze, Pisa e Siena, in ordine alla regolare frequenza dei medici assegnatari dei contratti;

Vista la Legge Regionale 29/12/2014, n. 87 “Bilancio di Previsione per l’anno finanziario 2015 e Pluriennale 2015/2017”;

Vista la Delibera n.12 del 12/01/2015 “Approvazione Bilancio gestionale autorizzatorio per l’esercizio finanziario 2015 e Bilancio gestionale Pluriennale autorizzatorio 2015/2017 - Bilancio gestionale 2015/2017 conoscitivo”;

Viste la L.R. 23/07 e la DGR 934/07;

Dato atto che il presente provvedimento è soggetto agli obblighi di pubblicità di cui al D.Lgs. 33/2013;

A voti unanimi

DELIBERA

1. di finanziare a favore dell’Università degli Studi di Firenze n. 5 contratti aggiuntivi di cui: un contratto in Malattie infettive e tropicali, un contratto in Medicina dello Sport e dell’esercizio fisico, due contratti in Medicina d’emergenza-urgenza ed un contratto in Urologia;

2. di finanziare a favore dell’Università degli Studi di Pisa n. 5 contratti aggiuntivi di cui: un contratto in Chirurgia vascolare, un contratto in Geriatria, un contratto in Malattie dell’apparato digerente e due contratti in Medicina d’emergenza-urgenza;

3. di finanziare a favore dell’Università degli Studi di Siena n. 5 contratti aggiuntivi di cui: un contratto in Chirurgia pediatrica, due contratti in Medicina d’emergenza-urgenza, un contratto in Psichiatria ed un contratto in Oncologia medica;

4. di assegnare a tal fine la somma complessiva di Euro 1.790.000,00 occorrente al pagamento di tutte le annualità di contratto delle suddette 15 specializzazioni, sul capitolo 26246 “Incentivi per l’accesso alle professioni sanitarie”(fondo sanitario indistinto) del bilancio gestionale 2015, pluriennale 2015/2017 e sui corrispondenti capitoli di bilancio degli esercizi finanziari successivi, subordinatamente ai definitivi stanziamenti che saranno approvati da parte del Consiglio Regionale con le successive leggi di bilancio, così ripartita:

- Annualità 2015: Euro 375.000,00;
- Annualità 2016: Euro 375.000,00;
- Annualità 2017: Euro 390.000,00;
- Annualità 2018: Euro 390.000,00;
- Annualità 2019: Euro 260.000,00;

5. di dare atto che l’impegno e l’erogazione delle risorse finanziarie coinvolte sono comunque subordinati al rispetto dei vincoli derivanti dalle norme in materia di pareggio di bilancio, nonché delle disposizioni operative stabilite dalla Giunta regionale in materia;

6. di impegnare le Università degli Studi di Firenze, Pisa e Siena a comunicare al Dirigente responsabile del competente Settore della Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale, l’effettiva assegnazione dei suddetti contratti;

7. di rinviare a successivi atti del Dirigente responsabile per materia l’impegno e la liquidazione delle quote per ciascun esercizio finanziario, previa comunicazione annuale, da parte delle Università degli Studi di Firenze, Pisa e Siena in ordine alla regolare frequenza dei medici assegnatari dei contratti.

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

Segreteria della Giunta
Il Direttore Generale
Antonio Davide Barretta

DELIBERAZIONE 4 agosto 2015, n. 809

Preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa. Aggiornamento nomenclatore regionale.

LA GIUNTA REGIONALE

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

Preso atto che negli ultimi decenni, grazie ai progressi raggiunti con le terapie oncologiche, la sopravvivenza è molto elevata per la maggior parte dei tumori che affliggono la popolazione giovanile, ma che tali strategie terapeutiche compromettono, a volte anche modo permanente, la funzione riproduttiva, così come altre patologie croniche recidivanti quali le malattie reumatiche compreso quelle immunologiche che possono necessitare di trattamenti immunosoppressori o di chemio/radioterapia;

Preso atto altresì che un'altra patologia di rilevanza sociale che colpisce una donna su dieci nell'Unione Europea è l'endometriosi, la quale specialmente in stadi avanzati, provoca l'infertilità;

Ritenuto di disciplinare, in modo uniforme in tutto il territorio regionale, le modalità che consentano di preservare la propria fertilità, alle donne e agli uomini affetti da neoplasie maligne o con patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e alle donne affette da endometriosi severa;

Visto il parere n. 47/2015 del Consiglio Sanitario regionale con il quale è stato approvato un programma di prevenzione della fertilità nei pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa;

Ritenuto pertanto di approvare il documento “Programma di preservazione della fertilità nei pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa”, di cui all'Allegato A del presente provvedimento, che ne è parte integrante e sostanziale, recante le indicazioni inerenti le tecniche, i relativi protocolli di esecuzione delle metodiche ed i criteri di inclusione ed esclusione, prevedendo che le prestazioni necessarie siano erogate con oneri a carico del SSR;

Ritenuto di precisare che tra le tecniche di preservazione della fertilità vi è la Crioconservazione del tessuto ovarico o di ovaio in toto, che dovrà essere effettuata in regime di ricovero, secondo le indicazioni e i protocolli di esecuzione previsti nell'Allegato A del presente provvedimento;

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

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

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

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

Richiamata la delibera di Giunta regionale n. 837 del 6 ottobre 2014 avente per oggetto “Recepimento documento approvato in sede di Conferenza delle Regioni e delle Province autonome del 4 settembre 2014 (prot. n. 14/109/CR02/C7SAN). Modifiche e integrazioni al nomenclatore regionale e ulteriori disposizioni sulla procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo.”, nella quale sono indicate le voci del nomenclatore e le tariffe per le prestazioni di PMA omologa ed eterologa e nella quale vengono specificati i criteri in termini di cicli e di età della partner femminile affinché le prestazioni siano erogate a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

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

Considerato la stima relativa all'incidenza di nuovi casi di tumore in Toscana pervenutaci dall'ISPO, nonché il numero presunto dei pazienti affetti da patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e delle donne affette da endometriosi severa realizzata dall'ARS, si prevede una spesa complessiva per il Sistema Sanitario Regionale di Euro 150.000 nel 2015 e di Euro 350.000 per il 2016;

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

Ritenuto necessario, di intervenire sul vigente Nomenclatore regionale con l'introduzione di nuove prestazioni, così come riportato nell'allegato B, che costituisce parte essenziale ed integrante del presente atto, denominato "Aggiornamento del nomenclatore regionale delle prestazioni di preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa";

Dato atto che le tariffe delle prestazioni di nuovo inserimento sono state individuate assumendo a riferimento le vigenti tariffe del nomenclatore regionale per le prestazioni di PMA omologa ed eterologa;

Ritenuto di prevedere che le prestazioni 69.94.1 "Crioconservazione degli ovociti" e 69.94.2 "Crioconservazione del liquido seminale/materiale testicolare" siano assicurate ai pazienti interessati in regime di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria;

Ritenuto, inoltre, di stabilire che per i pazienti che abbiano eseguito la crioconservazione dei gameti, le prestazioni eseguite nella successiva fase di utilizzo degli stessi, siano erogate, in un'ottica di equità di trattamento, con le medesime regole di compartecipazione alla spesa attualmente vigenti per la PMA di cui alla DGR 753/2012 e DGR 837/2014;

Ritenuto inoltre che i costi della conservazione del materiale biologico fino al compimento del 43° anno di età per le donne e fino al compimento del 50° anno di età per gli uomini, siano a carico del SSR; dopo tale termine, l'utente deciderà se mantenere il materiale conservato pagando annualmente il costo indicato dalla struttura oppure non continuare a conservare il materiale biologico;

A voti unanimi

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

1. di approvare il documento "Programma di preservazione della fertilità nei pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa", di cui all'Allegato A del presente provvedimento, che ne è parte integrante e sostanziale, recante le indicazioni inerenti le tecniche, i relativi

protocolli di esecuzione delle metodiche ed i criteri di inclusione ed esclusione;

2. di modificare il Nomenclatore regionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale con l'introduzione di nuove prestazioni così come riportato nell'allegato B, che costituisce parte essenziale ed integrante del presente atto, denominato "Aggiornamento del nomenclatore regionale delle prestazioni di preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa";

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

4. di prevedere che le prestazioni 69.94.1 "Crioconservazione degli ovociti" e 69.94.2 "Crioconservazione del liquido seminale/materiale testicolare" siano assicurate ai pazienti interessati in regime di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria;

5. di stabilire che per i pazienti che abbiano eseguito la crioconservazione dei gameti, le prestazioni eseguite nella successiva fase di utilizzo degli stessi, siano erogate, in un'ottica di equità di trattamento, con le medesime regole di compartecipazione alla spesa attualmente vigenti per la PMA di cui alla DGR 753/2012 e DGR 837/2014;

6. di stabilire che i costi della conservazione del materiale biologico fino al compimento del 43° anno di età per le donne e fino al compimento del 50° anno di età per gli uomini, siano a carico del SSR; dopo tale termine, l'utente deciderà se mantenere il materiale conservato pagando annualmente il costo indicato dalla struttura oppure non continuare a conservare il materiale biologico.

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

Segreteria della Giunta
Il Direttore Generale
Antonio Davide Barretta

SEGUONO ALLEGATI

Allegato A

PROGRAMMA DI PRESERVAZIONE FERTILITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE MALIGNHE O PATOLOGIE CON PREVISIONE DI CHEMIO/RADIOTERAPIA O IMMUNOSOPPRESSORI E NELLE DONNE EFFETTE DA ENDOMETRIOSI SEVERA

In Italia, si stima che nel 2011 siano stati diagnosticati 360.000 nuovi casi di tumore maligno, di cui circa 200.000 (56%) nel sesso maschile e circa 160.000 (44%) nel sesso femminile. Approssimativamente, il 3% del totale viene diagnosticato in pazienti con età inferiore a 40 anni (1).

Grazie ai progressi raggiunti nell'ambito delle terapie oncologiche, la prognosi della maggior parte dei tumori che affligge la popolazione giovanile è oggi in netto miglioramento, con tassi di sopravvivenza molto elevati (2). Per poter perseguire questo risultato positivo, però, si rende spesso necessaria l'applicazione di strategie terapeutiche molto aggressive, che possono compromettere, talora in maniera permanente, la funzione riproduttiva (3). In considerazione dell'elevata percentuale di guarigione nei pazienti oncologici di età pediatrica e giovanile (4) e della conseguente costante crescita della popolazione dei cosiddetti "cancer survivors", della possibilità di comparsa di infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e del disagio psico-sociale ad essa legato, il tema della preservazione della fertilità ha assunto un crescente interesse.

La possibilità di preservare la propria fertilità dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti in età riproduttiva a cui venga diagnosticata una neoplasia curabile, ma con terapie potenzialmente gonadotossiche (5). Linee-guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (6) suggeriscono che tale aspetto andrebbe affrontato il prima possibile, subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere a disposizione il tempo necessario per stabilire le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva.

Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso del/la paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

La chemioterapia possiede un diverso rischio d'infertilità in rapporto a classe, dose e posologia ("intensità di dose") del farmaco impiegato, nonché alla modalità di somministrazione (per via endovenosa od orale) ed all'eventuale uso combinato. In entrambi i sessi il maggior rischio di infertilità iatrogena è associato agli agenti alchilanti, in particolare ciclofosfamide, ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, busulfan, procarbazine, carmustina, lomustina; altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino, mentre sono associati ad un basso rischio farmaci quali metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina (7).

Studi istologici sull'ovaio umano hanno mostrato che il trattamento con chemioterapici causa atrofia ovarica e deplezione della riserva dei follicoli primordiali; ulteriori patterns di danno, evidenziati in ovaie di pazienti precedentemente esposte a chemioterapia, sono inoltre rappresentati da alterazioni a carico dei vasi sanguigni e da una fibrosi focale della corticale ovarica (8). Nell'uomo gli effetti misurabili sono rappresentati dalla compromissione del numero di spermatozoi nell'eiaculato, dalla loro motilità e dalla loro morfologia e dall'integrità del DNA di cui sono vettori.

Le radiazioni ionizzanti, utilizzate nelle radioterapie per patologia oncologica, provocano l'accumulo di danni al DNA delle cellule neoplastiche causandone la morte. Il grado di radiosensibilità non è uguale per tutti i tessuti; in ordine decrescente di radiosensibilità si descrivono: cellule proliferative del midollo osseo, cellule germinali, cellule basali dell'epidermide, mucose, connettivo, fegato, muscolo, osso, sistema nervoso. Il tessuto germinale è dunque tra i più radiosensibili dell'organismo. E' stato stimato che la dose responsabile della perdita della metà dei follicoli ovarici (LD₅₀) sia < 2 Gy. Quando il testicolo viene esposto a radiazioni, la conta spermatica comincia a ridursi in misura proporzionale al dosaggio ricevuto, con conseguente sterilità temporanea (al di sotto dei 6 Gy) o permanente (per dosi superiori) (9).

Di qui la necessità di considerare la preservazione della fertilità con componente integrante per un completo trattamento terapeutico del cancro.

Esistono attualmente patologie croniche recidivanti quali le malattie reumatiche compreso quelle immunologiche, (quale ad es. Sclerosi multipla, Lupus Eritomatoso Sistemico, Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica) che possono necessitare di trattamenti immunosoppressori; pertanto in tali patologie, qualora si dovesse prevedere un trattamento con i farmaci quali ad es methotrexate o altri sopraindicati valgono le stesse considerazioni espresse per le patologie maligne in quanto i farmaci in sé potenzialmente gonadotossici.

Dai dati desunti dall'indagine conoscitiva del Senato "Sull'indagine conoscitiva sulle malattie ad andamento degenerativo di particolare rilevanza sociale con specifico riguardo al Tumore della Mammella, alle Malattie Reumatiche Croniche e alla Sindrome HIV (Doc. XVII, n. 9)" Le malattie reumatiche di origine infiammatoria (artriti e connettiviti) coinvolgono da sole oltre il 2 per cento della popolazione adulta. La prevalenza delle forme autoimmuni infiammatorie sistemiche (connettiviti, vasculiti) è stimata intorno allo 0,5-1 per cento della popolazione generale. La stima di tali patologie in età riproduttiva è bassa inferiore all'1% sebbene chi ne è affetto, nei casi non frequenti in cui sia necessaria una terapia gonadotossica, potrebbe richiedere una maternità responsabile e pertanto andrebbe offerta la possibilità di preservare i gameti.

Un'altra patologia di rilevanza sociale è l'endometriosi, che colpisce una donna su dieci nell'Unione europea; E' una malattia invalidante, cronica caratterizzata da dolore pelvico, dismenorrea, talora altera in maniera profonda la qualità di vita di chi ne soffre; è una patologia complessa, di difficile approccio diagnostico e terapeutico può colpire ovaie, intestino, vescica. L'endometriosi è causa di infertilità specie nel III-IV stadio della malattia legata alla distorsione dell'anatomia pelvica dovuta alle cisti endometriosiche, alla sindrome aderenziale e al danno tubarico; recentemente è segnalato in letteratura un aumento di incidenza di menopausa precoce nei casi di endometriosi che subiscono uno o più interventi sulle ovaie;

Di conseguenza, alla luce di quanto detto, in queste patologie si ritiene opportuno garantire la preservazione della fertilità.

Le aree prioritarie d'intervento possono essere individuate come segue:

1. Creazione di una rete multidisciplinare di specialisti per diffondere la conoscenza di questi temi ed agevolare percorsi appropriati alle pazienti, anche attraverso interventi di formazione specifica di ginecologi e oncologi e dei soggetti che professionalmente sono coinvolti nella diagnostica e nel trattamento di tali patologie.
2. Definire percorsi appropriati di preservazione della fertilità che includano la raccolta e crioconservazione di cellule germinali e tessuto ovarico.
3. Individuare opportuni centri di riferimento per macro-aree territoriali interregionali per la raccolta e crioconservazione e stoccaggio di cellule germinali e tessuto ovarico che costituiscano la rete di riferimento per dette pazienti

Si delinea, sulla base di quanto indicato dal Ministero e dalla Conferenza Stato-Regioni, la conferma del modello organizzativo già proposto in questi anni dalle Società scientifiche e che è identificabile con il sistema HUB & SPOKES, che può essere riprodotto nella gestione di tali patologie nell'ambito della preservazione della fertilità.

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

Crioconservazione degli ovociti

Questo approccio rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità in quanto si crioconservano gameti femminili, non vi è necessità di un partner ed è sotto il profilo etico accettato. Tale tecnica presenta il vantaggio di non richiedere la presenza di un partner al momento del trattamento. E' indicata in pazienti che hanno la possibilità di rinviare l'inizio della terapia anti-tumorale di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. La metodica prevede 3 fasi: una fase di induzione della crescita follicolare multipla (stimolazione), mediante l'uso di gonadotropine, il prelievo ovocitario ecoguidato, e il congelamento degli ovociti ottenuti di buona qualità. A proposito di tale tecnica è opportuno sottolineare che la comunità scientifica tende ormai a considerare il congelamento degli ovociti una pratica consolidata e non più sperimentale; tale posizione è stata senz'altro assunta dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), sulla base di un rapporto, compilato dall'associazione stessa, che ha considerato i risultati di oltre mille studi pubblicati sull'argomento e in cui si afferma che, nelle giovani pazienti, il ricorso alla crioconservazione degli ovociti è in grado di produrre risultati simili alle tecniche tradizionali, in cui vengono utilizzati ovociti non precedentemente congelati (6).

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DELLA CRIOCONSERVAZIONE OVOCITARIA.

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura la paziente inviandola a centro di procreazione medicalmente assistita di riferimento.

In caso di Endometriosi Severa la paziente può venire informata della possibilità di preservazione della fertilità da parte del ginecologo, dagli specialisti del centro di endometriosi di riferimento. In alternativa la paziente stessa, grazie all'informazione seguita su temi del genere anche attraverso i mass media, potrà prendere appuntamento presso il Centro di PMA per chiarimenti.

Qualora l'indicazione sia costituita da Patologie Croniche che richiedano terapie con immunosoppressori o altri farmaci che possano comportare una gonadotossicità, l'invio al centro di PMA avverrà attraverso il Centro di riferimento che segue la paziente, o attraverso il MMG.

L'equipe, costituita da:

- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- chirurgo oncologo
- biologo

-valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare la paziente sulla possibilità di esecuzione della crioconservazione ovocitaria.

Una volta informata la paziente sulla metodica, inizia il processo previo contatto con la struttura di Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico.

Criteri d'inclusione

- Donna in età fertile con età ≤ 40 (per le donne con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto)
- Diagnosi di:
 1. neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
 2. Endometriosi severa
 3. Patologie croniche recidivanti che richiedano terapie con immunosoppressori o farmaci gonadotossici
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo degli ovociti.

Criteri d'esclusione

- età > 40 anni;
- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo degli ovociti

Fasi del processo

Primo incontro con la paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;
- Esame emocromocitometrico, conta piastrine;
- biochimica (glicemia, transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, anti-HBs, HCV, HIV, VDRL; TORCH;
- Valutazione della riserva ovarica della paziente mediante ecografia trans vaginale per conta follicoli antrali ed esami ormonali AMH FSH, LH, estradiolo, in fase mestruale dove possibile.
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico per le diverse patologie
- Valutazione anestesilogica

Somministrazione del consenso informato.

La paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione degli ovociti. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi alla stimolazione ovarica, l'atto chirurgico di prelievo degli ovociti. Dovrà specificare le probabilità di successo e dei rischi connessi alla tecnica di congelamento e di scongelamento degli ovociti stessi. Dovranno inoltre essere illustrati eventuali costi della procedura nonché la necessità di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Prescrizione di piano terapeutico personalizzato

pazienti oncologiche non affette da carcinoma mammario:

in questi casi verrà impiegato un protocollo d'induzione della stimolazione mediante utilizzo di gonadotropine esogene a dosaggi variabili tra 150-300 UI sulla base della valutazione della riserva ovarica della paziente, da iniziare in fase follicolare o midluteale. Scelta di protocollo lungo con utilizzo di agonisti del GnRH o di un protocollo corto con antagonisti del GnRH o da protocolli validati nel tempo da evidenze scientifiche; infatti per le pazienti oncologiche è previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che prevede l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale utilizzando gonadotropine e antagonisti del GnRH.

pazienti affette da carcinoma mammario:

- Inibitori dell'aromatasi 5 mg/die dal 2°-3° giorno mestruale, fino al giorno precedente a quello dell'hCG
- gonadotropine esogene a dosaggi variabili tra 150-300 UI, dal 2°/3° giorno di stimolazione con inibitori dell'aromatasi
- un antagonista del GnRH daily (0,25 mg/die) verrà aggiunto in presenza di follicoli di Ø 13-14 mm, per prevenire un picco precoce di LH
- La somministrazione di inibitore dell'aromatasi verrà riniziata al dosaggio di 5 mg/die dal giorno del pick up ovocitario fino al raggiungimento di livelli di estradiolo < 50 pg/ml

Per le pazienti oncologiche è previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che prevede l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale utilizzando gonadotropine e antagonisti del GnRH o da altri protocolli validati da evidenze scientifiche.

Monitoraggio della stimolazione ovarica

La stimolazione ovarica verrà controllata mediante l'utilizzo di ecografie transvaginali e prelievi ormonali di estrogeni seriati.

La maturazione finale dei follicoli/ovociti sarà ottenuta mediante la somministrazione di hCG o di GnRH agonista in presenza di follicoli di Ø 18-19 mm.

Pick-up ovocitario

36 ore dopo la somministrazione di hCG verrà eseguito il prelievo ovocitario (procedura di chirurgia ambulatoriale in sedoanalgesia, per via transvaginale ecoguidata)

Valutazione ovocitaria e congelamento

Gli ovociti recuperati verranno valutati mediante stereo microscopio al fine di identificare quelli idonei alla crioconservazione

Gli ovociti saranno mantenuti in coltura in terreno di coltura sino al momento della procedura di crioconservazione mediante tecnica di vitrificazione (preferibilmente) o slow-freezing (le due tecniche si differenziano per la concentrazione dei crioprotettori e nella velocità della curva di raffreddamento)

Gli ovociti congelati potranno essere mantenuti per anni.

Crioconservazione tessuto ovarico o di ovaio in toto

La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica di alta specializzazione, che presenta i vantaggi di non richiedere la presenza di un partner, di non necessitare di una stimolazione ormonale e di poter essere effettuata in qualsiasi fase del ciclo mestruale. Offre, inoltre, importanti prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva, che l'attività steroidogenica dell'ovaio.

Controindicazioni, invece, sono rappresentate da patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, alcuni tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) e ad elevato rischio chirurgico (10). La tecnica richiede un intervento eseguibile in via laparoscopica, in anestesia generale, per il prelievo di frammenti di corticale ovarica (11), o dell'ovaio che saranno successivamente congelati. In un secondo momento, quando le condizioni cliniche della paziente, previo parere favorevole dell'oncologo di riferimento, lo consentiranno si procederà all'autotrapianto del tessuto, che potrà essere realizzato in sede ortotopica o eterotopica. Nel primo caso il reimpianto può avvenire a livello del peritoneo della fossetta ovarica, del legamento infundibulo-pelvico o sulla superficie dell'ovaio residuo, sfruttando così la vascolarizzazione di queste strutture e le condizioni di temperatura e pressione fisiologiche per lo sviluppo follicolare; il reimpianto in sede eterotopica, prevede il posizionamento del tessuto a livello del sottocute dell'avambraccio o dell'addome. A differenza della modalità precedente, quest'ultima non permette in alcun caso la possibilità di una gravidanza spontanea, ma presenta il vantaggio di rendere più agevole il monitoraggio follicolare ed il prelievo ovocitario. Entrambe le tecniche hanno come fattore limitante la perdita di una grossa parte del contenuto follicolare, a causa del danno ischemico che può avvenire durante la fase del prelievo o della rivascolarizzazione del tessuto; pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare dipende dalla riserva ovarica della singola paziente.

La principale preoccupazione circa il reimpianto di tessuto ovarico nelle pazienti oncologiche è rappresentato dalla potenziale reintroduzione di cellule cancerose che potrebbe comportare il rischio di recidiva della malattia (12). Nelle pazienti senza evidenza di metastasi a distanza, la probabilità di avere metastasi occulte ovariche è molto bassa; tuttavia, per escludere questa eventualità è indispensabile eseguire un adeguato screening preoperatorio ed un'attenta analisi istologica ed immunoistochimica dei frammenti (13). Per le pazienti a cui non è possibile reimpiantare il tessuto ovarico per l'elevato rischio metastatico, comunque, in futuro potrebbe essere possibile maturare in vitro i follicoli isolati dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato e ottenere, da questi, ovociti da utilizzare in tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Riguardo l'endometriosi si può procedere in analogia a quanto sopra e preferibilmente durante lo stesso intervento chirurgico finalizzato al trattamento della malattia.

Per le patologie croniche la preservazione del tessuto ovarico sarà riservata a casi selezionati dove non si può intervenire con la stimolazione e prelievo ovocitario.

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DELLA CRIOCONSERVAZIONE TESSUTO OVARICO.

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura la paziente inviandola a centro di procreazione assistita di riferimento

L'equipe, costituita da:

- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- chirurgo oncologo
- biologo

valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare la paziente sulla possibilità di esecuzione della tecnica.

Una volta informata la paziente sulle caratteristiche della metodica, inizia il processo previo contatto con l'Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico. Per i casi di endometriosi e di patologie croniche, la gestione avverrà direttamente con il responsabile del Centro di PMA che provvederà, valutate le condizioni della paziente e in presenza di parametri di fattibilità riguardo non solo la malattia, bensì la riserva ovarica, ad organizzare l'intervento laparoscopico.

In una ottica di Hub e Spoke e di collaborazione tra centri ed ospedali, potrà in futuro prevedersi la condivisione di percorsi e la possibilità di organizzare con gli altri centri endoscopici le modalità di prelievo ed invio del tessuto al centro PMA .

Criteri d'inclusione

- Paziente in età prepubere fino ad età di 40 anni (per le pazienti con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto)
- Diagnosi di
 1. neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
 2. Endometriosi severa
 3. Patologie croniche recidivanti che richiedano terapie con immunosoppressori o farmaci gonadotossici
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure di laparoscopia.

Criteri d'esclusione

- età > 40 anni;
- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo del tessuto.

Fasi del processo

Primo incontro con la paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;
- Esame emocromocitometrico, conta piastrine,;
- biochimica (glicemia transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, Anti-HBs, HCV, HIV, VDRL; TORCH;
- Valutazione della riserva ovarica della paziente mediante ecografia trans vaginale per conta follicoli antrali ed esami ormonali AMH, FSH, LH, estradiolo, dove possibile in fase mestruale.
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico
- Valutazione anestesiologicala

Somministrazione del consenso informato.

La paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione del tessuto ovarico. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi all'intervento chirurgico di laparoscopia. Dovrà specificare le probabilità di

successo e dei rischi connessi alla tecnica di scongelamento e di scongelamento del tessuto ovarico e al suo funzionamento e la durata al momento del reimpianto. Dovrà essere specificato della necessità di reintervento chirurgico per il trapianto dei frammenti di ovaio al momento dello scongelamento. Dovranno inoltre essere presenti i costi della procedura nonché la necessità di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Intervento di prelievo del tessuto ovarico

Prevede un intervento di laparoscopia. L'intervento ha una durata di circa 30 minuti, in cui si prelevano frammenti di corticale ovarica con forbici e pinze (evitare l'utilizzo dell'elettrobisturi). I frammenti di ovaio vengono asportati tramite endobag per evitare la contaminazione
Degenza della paziente in ospedale di circa 1-2 gg.

Valutazione dei frammenti ovarici e congelamento

I frammenti ovarici vengono trasportati in laboratorio dove vengono valutati e lavorati. Si creano frammenti di corticale di 6x4 mm di dimensioni ed 1 mm di spessore. La midollare viene rimossa. Di questi frammenti 1 campione (corticale+midollare) viene inviato all'anatomia patologica per valutare la densità follicolare e l'eventuale presenza di metastasi, nei casi di indicazione per tumore. Il terreno di trasporto e il terreno di lavoro viene inviato al laboratorio di microbiologia per valutare contaminazione.

Successivamente si procede a congelamento dei frammenti mediante tecnica slow-freezing o tecniche entrae in uso e accreditate da evidenze scientifiche..

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI DI SESSO MASCHILE

La crioconservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità che, se adeguatamente programmata, non richiede tempi lunghi e dovrebbe essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici (14).

Con la tecnica ICSI è possibile ottenere gravidanze anche con pochissimi spermatozoi, pertanto la crioconservazione del seme deve essere proposta anche quando la qualità dell'eiaculato è molto scarsa come può succedere anche in rapporto al tipo di neoplasia (soprattutto neoplasie del testicolo e linfoma di Hodgkin)(15) o alle condizioni generali dei pazienti oncologici.

E' fortemente raccomandato che il prelievo del seme venga effettuato prima dell'inizio delle terapie antitumorali in quanto la qualità del campione e l'integrità del DNA degli spermatozoi possono essere compromessi anche dopo un solo ciclo di trattamento per un tempo successivo alla terapia che si estende fino a due anni (16).

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DI CRIOCONSERVAZIONE LIQUIDI SEMINALE /MATERIALE TESTICOLARE

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura il paziente inviandolo a centro di procreazione assistita di riferimento.

L'equipe, costituita da:

- andrologo/urologo
- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- biologo

- chirurgo oncologo

valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare il paziente sulla possibilità di esecuzione della tecnica.

Una volta informato sulle caratteristiche della metodica, il paziente inizia il processo previo contatto con l'Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico.

Criteri d'inclusione

- Uomo in età postpubere (per paziente con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto) **fino ad età di 50 anni.**
- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo microchirurgico degli spermatozoi.

Criteri d'esclusione

- **uomo > 50 anni**

- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo degli spermatozoi/materiale testicolare.

Fasi del processo

Primo incontro con il paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;
- Esame emocromocitometrico, conta piastrine;
- biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, Anti-HBs, HCV, HIV, VDRL;
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico
- Valutazione anestesiologicala

Somministrazione del consenso informato.

Il paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione del liquido seminale. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi alla raccolta/prelievo microchirurgico del tessuto testicolare Dovrà specificare. le probabilità di successo e dei rischi connessi alla tecnica di congelamento e di scongelamento del materiale. Dovranno inoltre essere presenti i costi della procedura nonché la necessita di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Raccolta liquido seminale/materiale testicolare

Il seme per la crioconservazione viene generalmente raccolto con masturbazione.

Il numero di raccolte necessarie per garantire un adeguato stoccaggio dipende dalla qualità del liquido seminale ma è opportuno prevedere più raccolte.

Nei pazienti azoospermici già prima di iniziare le terapie gonadotossiche è possibile effettuare un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli (PESA/TESA/TESE) che richiede una buona programmazione fra urologo e biologo della riproduzione ed è efficace solo nel 50 % dei casi 153. La biopsia nei casi di azoospermia confermata deve essere eseguita da personale esperto sia dal punto di vista chirurgico che dal punto di vista biologico laboratoristico, in grado, se necessario, di effettuare un intervento di MICRO-tese, la cui efficienza di recupero in questi casi è di norma superiore alla semplice biopsia ed all'agoaspirato testicolare.(22)

Bibliografia

- 1) AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2011. Intermedia editore.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66
- 3) Gatta, Gemma, Giulia Zigon, Riccardo Capocaccia, Jan Willem Coebergh, Emmanuel Desandes, Peter Kaatsch, Guido Pastore, Rafael Peris-Bonet, and Charles A Stiller. 2009. "Survival of European Children and Young Adults with Cancer Diagnosed 1995-2002." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45 (6) (April): 992–1005.
- 4) Donnez, Jacques, Belen Martinez-Madrid, Pascale Jadoul, Anne Van Langendonck, Dominique Demylle, and Marie-Madeleine Dolmans. 2006. "Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation: a Review." *Human Reproduction Update* 12 (5) (October): 519–535.
- 5) Demeestere, I, F Moffa, F Peccatori, C Poirot, and E Shalom-Paz. 2012. "Multiple Approaches for Individualized Fertility Protective Therapy in Cancer Patients." *Obstetrics and Gynecology International* 2012.
- 6) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Assisted Reproductive Technology. 2013. "Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline." *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- 7) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. 2014. "Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion." *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- 8) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and American Society for Assisted Reproductive Technology. 2013. "Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline." *Fertility and Sterility* (February 26-27. 2014): 1–7.
- 9) Longhi, Alessandra, Michele Macchiagodena, Giovanni Vitali, and Gaetano Bacci. 2003. "Fertility in Male Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma." *Journal of Pediatric Hematology/oncology* 25 (4) (April): 292–296
- 10) Meirou, D, J Dor, B Kaufman, A Shrim, J Rabinovici, E Schiff, H Raanani, J Levron, and E Fridman. 2007. "Cortical Fibrosis and Blood-vessels Damage in Human Ovaries Exposed to Chemotherapy. Potential Mechanisms of Ovarian Injury." *Human Reproduction (Oxford, England)* 22 (6) (June): 1626–1633.
- 11) Wallace, W H B, A B Thomson, and T W Kelsey. 2003. "The Radiosensitivity of the Human Oocyte." *Human Reproduction (Oxford, England)* 18 (1) (January): 117–121.
- 12) "Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline." 2013. *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43.
- 13) Gosden, R G, A J Rutherford, and D R Norfolk. 1997. "Transmission of Malignant Cells in Ovarian Grafts." *Human Reproduction (Oxford, England)* 12 (3) (March): 403.

- 14) Donnez, Jacques, and Marie-Madeleine Dolmans. 2010. "Cryopreservation and Transplantation of Ovarian Tissue." *Clinical Obstetrics and Gynecology* 53 (4) (December): 787–796.
- 15) Kim, S S, J Radford, M Harris, J Varley, A J Rutherford, B Lieberman, S Shalet, and R Gosden. 2001. "Ovarian Tissue Harvested from Lymphoma Patients to Preserve Fertility May Be Safe for Autotransplantation." *Human Reproduction (Oxford, England)* 16 (10) (October): 2056–2060.
- 16) Rosendahl, Mikkel, Vera Timmermans Wielenga, Lotte Nedergaard, Stine Gry Kristensen, Erik Ernst, Per Emil Rasmussen, Michael Anderson, Kirsten Tryde Schmidt, and Claus Yding Andersen. 2011. "Cryopreservation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation: No Evidence of Malignant Cell Contamination in Ovarian Tissue from Patients with Breast Cancer." *Fertility and Sterility* 95 (6) (May): 2158–2161. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.019.
- 17) Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Ther Adv Urol* 2010, 2(1):19-34.
- 18) Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009, 181(2):736-740.
- 19) Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, (34):31-35.
- 20) Human_Reproduction Ovarian Surgery for Bilateral Endometriomas Influences Age at Menopause Maria Elisabetta Coccia, Francesca Rizzello, Giulia Mariani, Carlo Bulletti, Antonio Palagiano, Gianfranco Scarselli *Hum Reprod.* 2011;26(11):3000-3007.
- 21) DOCUMENTO CONCLUSIVO APPROVATO DALLA COMMISSIONE SULL'INDAGINE CONOSCITIVA SULLE MALATTIE AD ANDAMENTO DEGENERATIVO DI PARTICOLARE RILEVANZA SOCIALE, CON SPECIFICO RIGUARDO AL TUMORE DELLA MAMMELLA, ALLE MALATTIE REUMATICHE CRONICHE ED ALLA SINDROME HIV (Doc. XVII, n. 9) Senato della Repubblica XVI legislatura
- 22) MICRODISSECTION TESTICULAR SPERM EXTRACTION OUTCOMES FOR MOSAIC AND NON-MOSAIC KLINEFELTER SYNDROME PATIENTS
- 23) The Journal of Urology, Volume 193, Issue 4, Supplement, April 2015, Page e943, Bobby Najari, Michael Schulster, Gianpiero Palermo, Zev Rosenwaks, Peter Schlegel

Allegato B

Aggiornamento del nomenclatore regionale delle prestazioni di preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa

NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI							
NOTA	BRANCA	CODICE	DESCRIZIONE	TARIFFA	OPERAZIONE EFFETTUATA	PRESTAZIONI EROGABILI SOLO CONFORMEMENTE ALLE SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICO-DIAGNOSTICHE (Allegato 2 nomenclatore)	NOTE
IR*	T	69.94.1	CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI	1.421,00	Inserimento	La prestazione è erogabile solo se la donna ha meno o uguale a 40 anni ed è affetta da neoplasia maligna o patologia con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nella donna affetta da endometriosi severa	La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale e la conservazione del materiale biologico fino al compimento dei 40 anni della donna.
IR*	T	69.94.2	CRIOCONSERVAZIONE DEL LIQUIDO SEMINALE/MATERIALE TESTICOLARE	397,00	Inserimento	La prestazione è erogabile solo se l'uomo ha meno o uguale a 50 anni ed è affetto da neoplasia maligna o patologia con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori	La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale e la conservazione del materiale biologico fino al compimento dei 50 anni dell'uomo
IR*	T	69.94.3	SCONGELAMENTO DEI GAMETI	80,00	Inserimento	La prestazione è erogabile solo se la donna ha meno o uguale a 43 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni)	La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale
IHR*	T	69.94.4	FECONDAZIONE IN VITRO DA CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI	1.053,00	Inserimento	La prestazione è erogabile solo se la donna ha una età minore od uguale a 43 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni)	La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000.
IHR*	T	69.94.5	FECONDAZIONE IN VITRO DA CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI E PRELIEVO MICROCHIRURGICO DEGLI SPERMATOZOI	1.776,00	Inserimento	La prestazione è erogabile solo se la partner femminile ha una età minore od uguale a 43 anni (si intende 42 anni 11 mesi e 29 giorni)	La lettera "H" è da intendersi applicata alla prestazione solo quando effettuata per via laparoscopica. La tariffa è comprensiva di tutte le prestazioni connesse alla attività, ivi comprese specifiche prestazioni già individuate dal nomenclatore regionale. In caso di insuccesso la ripetibilità della prestazione è fino a due volte (3 cicli, intesi come PMA di 2°-3° livello in qualunque regime effettuati). La lettera R indica che la prestazione è erogabile solo in ambulatori dotati dei requisiti di cui alla delibera CR 242/2000.