

Seduta del 13-10-2014**DELIBERAZIONE N. 525****OGGETTO: LEGGE 19 FEBBRAIO 2004, N. 40 . PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA. PROVVEDIMENTI.****LA GIUNTA REGIONALE**

riunitasi il giorno tredici del mese di Ottobre dell'anno duemilaquattordici nella sede dell'Ente con la presenza dei Sigg.:

N	Conome e Nome	Carica	Presenza
1	DI LAURA FRATTURA PAOLO	PRESIDENTE	Presente
2	PETRAROIA MICHELE	VICE PRESIDENTE	Presente
3	FACCIOLLA VITTORINO	ASSESSORE	Presente
4	NAGNI PIERPAOLO	ASSESSORE	Presente
5	SCARABEO MASSIMILIANO	ASSESSORE	Assente

SEGRETARIO: MARIOLGA MOGAVERO**HA DECISO**

quanto di seguito riportato sull'argomento di cui all'oggetto (facciate interne) sulla proposta inoltrata dal SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE.

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio concernente l'argomento in oggetto;

PRESO ATTO, ai sensi dell'art. 13 del Regolamento interno di questa Giunta:

- a) del parere di legittimità e di regolarità tecnico-amministrativa espresso dal Direttore del Servizio e della dichiarazione che l'atto non comporta impegno di spesa;
- b) del parere del Direttore Generale;

VISTA la legge regionale 23 marzo 2010, n. 10 e successive modificazioni e la normativa attuativa della stessa;

VISTO il regolamento interno di questa Giunta;

DELIBERA

di fare proprio il documento istruttorio e la conseguente proposta corredati dei pareri di cui agli artt. 13 e 14 del Regolamento interno della Giunta che si allegano alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale, rinviando alle motivazioni in essi contenute;

- di recepire, per le motivazioni espresse in premessa l'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 "per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane" parte integrante e sostanziale del presente atto (All.1);

- di stabilire che le strutture pubbliche e private presenti nel territorio regionale, interessate all'esercizio delle attività di procreazione medicalmente assistita (PMA), e che, pertanto, produrranno idonea istanza di autorizzazione, ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dalla L.R. 18/08 e s.m.i, debbano possedere i requisiti previsti dalla Legge 19 febbraio 2004, n. 40, come integrati dall'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 "per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane" (All.1);

- di recepire, nelle more dell'emanazione di una definitiva disciplina nazionale in materia, il "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014" Rep. 14/109/CR02/C7SAN", emanato in sede di Conferenza delle Regioni e Province Autonome, in data 4 settembre 2014, concernente indirizzi operativi ed indicazioni omogenee per le Regioni e Province Autonome, da applicarsi a tutte le strutture pubbliche e private, presenti sul territorio nazionale, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.2),

-di notificare il presente provvedimento alla Gestione Commissariale, nonché all'Azienda Sanitaria Regionale del Molise, per quanto di propria competenza;

-di pubblicare il presente provvedimento, comprensivo degli allegati 1) e 2), sul Bollettino Ufficiale della Regione Molise, nonché sul sito web istituzionale;

-di stabilire che gli effetti del presente atto decorrono dalla data di pubblicazione dello stesso sul BURM.

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Oggetto: Legge 19 febbraio 2004, n. 40 . Procreazione medicalmente assistita. Provvedimenti.

VISTA la legge L.19 febbraio 2004, n. 40 recante: "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" ed, in particolare, l'articolo 10, comma 2, ai sensi del quale le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano stabiliscono i requisiti delle strutture sanitarie pubbliche e private autorizzate ad eseguire interventi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);

VISTA la Direttiva 2004/23/CE del 31 Marzo 2004 concernente la 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 umani e cellule umane;

VISTA la Direttiva 2006/17 dell'8 febbraio 2006, di attuazione della direttiva 2004/23/CE succitata, concernente determinate prescrizioni tecniche relative alla donazione, l'approvvigionamento ed il controllo di tessuti umani e cellule;

VISTA la Direttiva 2006/86/CE del 24 ottobre 2006 di attuazione della Direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, 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, recante: "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane";

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";

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 658 del 31 maggio 2005, con la quale è stato recepito il documento approvato dai Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano in data 11 novembre 2004, recante: "Requisiti strutturali, strumentali, e di personale per l'autorizzazione delle strutture che erogano prestazioni di procreazione medicalmente assistita";

RICHIAMATO l'Accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni, rep. atti n. 59/CSR del 15 marzo 2012, concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate, di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40, per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane", che introduce ulteriori requisiti derivanti dalla normativa europea, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.1);

RILEVATO che l'Accordo in parola, si applica alle strutture pubbliche e private che eseguono interventi di procreazione medicalmente assistita iscritte al registro nazionale della procreazione medicalmente assistita di cui all'Art. 11, L. 40/2004;

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 Artt. 4, comma 3, 9 commi 1 e 3, 12 comma 1, della Legge 19 febbraio 2004, n. 40;

- con le motivazioni depositate in data 10 giugno 2014, la Corte Costituzionale ha precisato che, con la suddetta dichiarazione di incostituzionalità, non viene a determinarsi alcuna ipotesi di 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;

RICHIAMATO, altresì, il "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014" Rep. 14/109/CR02/C7SAN", parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.2), emanato in sede di Conferenza delle Regioni e Province Autonome, in data 4 settembre 2014, concernente indirizzi operativi ed indicazioni omogenee per le Regioni e Province Autonome, da applicarsi a tutte le strutture pubbliche e private, presenti sul territorio nazionale;

DATO ATTO che con Deliberazione n. 236 del 04/06/2014, l'Esecutivo regionale, al fine di fornire supporto alla Direzione Generale per la Salute - Servizio Assistenza Territoriale - nella predisposizione di una bozza

di regolamentazione in materia di PMA, ha istituito la “Commissione Regionale per la Procreazione Medicalmente Assistita”;

PRESO ATTO che, con decreto n. 98 del 3settembre 2014, il Presidente della Giunta Regionale ha nominato i componenti della ridetta Commissione;

DATO ATTO che, in data 24 settembre 2014, giusta convocazione prot. n. 79724 del 16.09.2014, la Commissione in parola si è riunita presso la sede della Direzione Generale per la Salute, al fine di provvedere a fornire ai servizi competenti della Direzione Generale per la Salute, indicazioni in merito ai requisiti minimi per l'autorizzazione delle strutture sanitarie eroganti prestazioni di Procreazione Medicalmente Assistita;

PRESO ATTO che, nella sede dell'incontro de quo, come da relativo verbale agli atti della Direzione Generale per la Salute, la Commissione <<al fine di consentire l'erogazione delle prestazioni di Procreazione Medicalmente Assistita nel territorio regionale, ritiene che sia necessario proporre alla Giunta Regionale di recepire i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici integrativi della L. 40/2004, di cui all'Accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni, rep. atti n. 59/CSR del 15 marzo 2012, in coerenza con l'intesa Stato-Regioni sancita il 4 settembre 2014>>;

RICHIAMATA la Legge Regionale n. 18 in data 24 giugno 2008, recante: “Norme regionali in materia di autorizzazione alla realizzazione di strutture ed all'esercizio di attività sanitarie e socio-sanitarie, accreditamento istituzionale ed accordi contrattuali delle strutture sanitariee socio-sanitarie pubbliche e private” e successive modifiche ed integrazioni;

CONSIDERATO che il Manuale di disciplina dei requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi, di cui alla DGR n.1135/08, non contempla, al proprio interno, i requisiti per l'autorizzazione delle strutture eroganti prestazioni di procreazione medicalmente assistita;

RITENUTO necessario, sulla base di quanto sopra esposto:

- recepire, per le motivazioni espresse in premessa l'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente “Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 “per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane” parte integrante e sostanziale del presente atto (All.1);
- che le strutture pubbliche e private presenti nel territorio regionale, interessate all'esercizio delle attività di procreazione medicalmente assistita (PMA) e che, pertanto, produrranno idonea istanza di autorizzazione, ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dalla L.R. 18/08 e s.m.i, posseggano i requisiti previsti dalla Legge 19 febbraio 2004, n. 40, come integrati dall'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente “Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 “per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane” (All.1);
- recepire, nelle more dell'emanazione di una definitiva disciplina nazionale in materia, il “Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014” Rep. 14/109/CR02/C7SAN”, emanato in sede di Conferenza delle Regioni e Province Autonome, in data 4 settembre 2014, concernente indirizzi operativi ed indicazioni omogenee per le Regioni e Province Autonome, da applicarsi a tutte le strutture pubbliche e private, presenti sul territorio nazionale, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.2),

TUTTO CIO' PREMESSO, SI PROPONE ALLA GIUNTA REGIONALE:

- di recepire, per le motivazioni espresse in premessa l'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente “Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 “per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane” parte integrante e sostanziale del presente atto (All.1);

- di stabilire che le strutture pubbliche e private presenti nel territorio regionale, interessate all'esercizio delle attività di procreazione medicalmente assistita (PMA), e che, pertanto, produrranno idonea istanza di autorizzazione, ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dalla L.R. 18/08 e s.m.i, debbano possedere i requisiti previsti dalla Legge 19 febbraio 2004, n. 40, come integrati dall'Accordo tra il Governo e le Regioni le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, rep. Atti n. 59/CSR, concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40 "per la qualità e la sicurezza nella donazione l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane" (All.1);
 - di recepire, nelle more dell'emanazione di una definitiva disciplina nazionale in materia, il "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014" Rep. 14/109/CR02/C7SAN", emanato in sede di Conferenza delle Regioni e Province Autonome, in data 4 settembre 2014, concernente indirizzi operativi ed indicazioni omogenee per le Regioni e Province Autonome, da applicarsi a tutte le strutture pubbliche e private, presenti sul territorio nazionale, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.2),
 - di notificare il presente provvedimento alla Gestione Commissariale, nonché all'Azienda Sanitaria Regionale del Molise, per quanto di propria competenza;
 - di pubblicare il presente provvedimento,comprensivo degli allegati 1) e 2), sul Bollettino Ufficiale della Regione Molise, nonché sul sito web istituzionale;
- di stabilire che gli effetti del presente atto decorrono dalla data di pubblicazione dello stesso sul BURM.

L'Istruttore/Responsabile d'Ufficio
GIOVANNA BIZZARRO

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
Il Direttore
GIOVANNA BIZZARRO

PARERE IN ORDINE ALLA LEGITTIMITA' E ALLA REGOLARITA' TECNICO-AMMINISTRATIVA

Ai sensi dell'art. 13, comma 2, del Regolamento interno della Giunta, si esprime parere favorevole in ordine alla legittimità e alla regolarità tecnico-amministrativa del documento istruttorio e si dichiara che l'atto non comporta impegno di spesa.

Campobasso, 11-10-2014

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Il Direttore
GIOVANNA BIZZARRO

VISTO DEL DIRETTORE GENERALE PER LA SALUTE

Il Direttore Generale per la Salute attesta che il presente atto, munito di tutti i visti regolamentari, è coerente con gli indirizzi della politica regionale e gli obiettivi assegnati alla Direzione Generale.

PROPONE

al Presidente **PAOLO DI LAURA FRATTURA** l'invio all'esame della Giunta Regionale per le successive determinazioni.

Campobasso, 12-10-2014

IL DIRETTORE GENERALE PER LA SALUTE
ANTONIO LASTORIA

Di quanto sopra si è redatto il presente verbale che, previa lettura e conferma, viene sottoscritto come appresso:

IL SEGRETARIO
MARIOLGA MOGAVERO

IL PRESIDENTE
PAOLO DI LAURA FRATTURA



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane".

Rep. Atti n. 59/cse del 15 marzo 2012

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 15 marzo 2012:

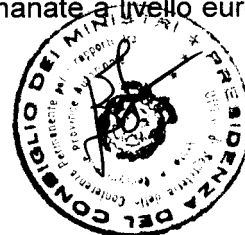
VISTO il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani", che, all'articolo 6, disciplina l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule;

VISTO, in particolare il comma 1 del richiamato articolo 6, il quale prevede che, con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti e le linee guida per l'accreditamento;

VISTA la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita ed in particolare l'articolo 10, che disciplina la regolamentazione delle strutture pubbliche e private autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, sulla base dei requisiti definiti dalle Regioni e dalle Province autonome con proprio atto, ai sensi del comma 2 del medesimo articolo;

VISTO l'articolo 3, comma 1, del richiamato decreto legislativo n.191 del 2007 che, alla lettera q), definisce gli istituti dei tessuti, tra i quali sono comprese le strutture sanitarie autorizzate ai sensi della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (di seguito denominati Centri di Procreazione Medicalmente Assistita -PMA);

VISTO, inoltre, l'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n.191 del 2007 che prevede che, con decreto del Ministro della salute, siano recepite le disposizioni emanate a livello europeo





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

di adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei requisiti tecnici ed in particolare quelle riferite ai requisiti per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti;

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

VISTI, in particolare, l'articolo 8 del richiamato decreto legislativo n. 16 del 2010, che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti, riportate nell'Allegato V al medesimo decreto, nonché l'articolo 9 che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento allo svolgimento dei procedimenti di preparazione di tessuti e cellule, riportate nell'Allegato VI;

VISTI, altresì, gli articoli 10, comma 3 e 11, comma 4 del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, che, in conformità all'articolo 11 del decreto legislativo n. 191 del 2007, disciplinano le modalità di notifica di eventi e reazioni avverse gravi, disponendo che la persona responsabile del Centro comunica alla rispettiva autorità regionale e al Centro Nazionale Trapianti le informazioni incluse nei modelli di notifica, riportati negli Allegati VII e VIII ;

VISTA la nota pervenuta in data 12 marzo 2012, con la quale il Ministro della salute ha trasmesso, ai fini del perfezionamento dell'accordo previsto dal suddetto articolo 6, comma 1, del D.Lgs. n. 191/2007, lo schema di accordo indicato in oggetto;

VISTA la lettera in pari data, con la quale la predetta documentazione è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

VISTA la nota in data 12 marzo 2012, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha espresso assenso tecnico al perfezionamento dell'accordo in parola;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

Considerati:





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

- la nota del 10 novembre 2011, con la quale il Ministero della Salute ha inviato, ai fini del perfezionamento in questa Conferenza, lo schema di Accordo sul documento recante "Requisiti per la conformità al D. Lgs. n. 191/2007 e D. Lgs n. 16/2010 nel prelievo, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di gameti, zigoti ed embrioni per tecniche di procreazione medicalmente assistita", sul quale era stata acquisita la condivisione e la valutazione positiva da parte della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome in data 9 novembre 2011;
- il parere reso dall'Istituto Superiore di Sanità con nota del 16 gennaio 2011, prot. n. 1141, con il quale sono state espresse osservazioni sul documento oggetto del presente Accordo;
- il parere del Consiglio Superiore di Sanità, espresso nella seduta del 21 febbraio 2012, con il quale si suggeriscono alcune integrazioni e modifiche al documento oggetto del presente Accordo, trasmesso dal Ministero della salute il 10 novembre 2011;
- che in sede di riformulazione del testo dell'Accordo a seguito del suddetto parere del Consiglio Superiore di Sanità, è stato integralmente recepito quanto suggerito nella sezione A - Definizione e glossario;
- che, in ordine al suggerimento dello stesso Consiglio, relativo alla contestuale notifica da parte del responsabile del Centro PMA di ogni reazione /evento avverso grave sia al Centro nazionale Trapianti che all'Istituto Superiore di sanità -Registro Nazionale PMA, si è ritenuto di mantenere il testo nella stesura che prevedeva, nella Sezione H- responsabilità dei centri di PMA , che la trasmissione della notifica all'Istituto fosse a carico del Centro Nazionale Trapianti, anche tenuto conto di quanto disposto dagli articoli 10, comma 3 e 11, comma 4 del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, che prevedono che la persona responsabile del Centro comunichi altresì alla rispettiva autorità regionale oltre che al Centro Nazionale Trapianti le informazioni incluse nei modelli di notifica, riportati negli Allegati VII e VIII ;
- la necessità di adeguare il predetto schema di Accordo alle indicazioni del suddetto parere nei termini sopra esposti, nonché di adeguarlo alle disposizioni normative vigenti, sia nazionali, che europee;

SI CONVIENE

sul documento concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la





*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

distribuzione di cellule umane", Allegato sub A), parte integrante del presente atto, ferma restando l'autonomia organizzativa delle singole Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano.

Il presente Accordo definisce i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Centri di Procreazione Medicalmente Assistita), riferiti agli standard di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane ed essi integrano e comprendono 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 previste nel decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16.

I contenuti del presente Accordo costituiscono anche linee guida per l'accreditamento, ai sensi dell'articolo 6, comma 1 del decreto legislativo n. 191 del 2007.

I requisiti di cui all'allegato comprendono quelli già definiti dalle Regioni e dalle Province autonome con proprio atto, ai sensi dell'articolo 10, comma 2 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.

La revisione periodica del documento, oggetto del presente Accordo, in occasione di modifiche legislative, di standard e di nuove conoscenze mediche e scientifiche avvenga con le modalità di cui all'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n. 191 del 2007.

Per l'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
Cons. Ermenegilda Siniscalco

Ermenegilda Siniscalco



IL PRESIDENTE
Dott. Piero Gnudi

Piero Gnudi

[Signature]

ALLEGATO

"Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n.40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane ", ai sensi dell'articolo 6, comma 1 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191.

Premessa

Il presente documento definisce i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate ai sensi della legge 19 febbraio 2004, n.40 (di seguito denominati Centri di Procreazione Medicalmente Assistita –PMA), individuate dall'articolo 3, comma 1, lettera q) del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191 tra gli " istituti dei tessuti ". Tali requisiti integrano quelli già definiti dalle Regioni ai sensi dell'articolo 10 della suddetta legge n. 40 del 2004.

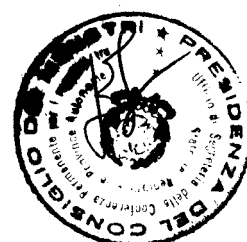
I requisiti definiti dal presente documento sono in attuazione dei Decreti Legislativi 191/2007 e 16/2010, che recepiscono le Direttive Europee n. 23/2004, n.17/2006 e n. 86/2006 e si riferiscono a:

- standard 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 umane;
- 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 previste nel decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 ;

Il presente documento si applica ai gameti (ovuli, spermatozoi), zigoti, embrioni e tessuti gonadici destinati ad applicazioni sull'uomo, nel rispetto della normativa vigente e si riferisce alla qualità e sicurezza delle cellule durante il prelievo, e dei gameti, degli zigoti e degli embrioni durante la manipolazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione al centro sanitario in cui verranno applicate.

Il campo d'applicazione non si estende all'applicazione clinica sul paziente dei gameti, zigoti ed embrioni (con atti chirurgici, inseminazione o trasferimento di embrioni).

Il presente documento è sottoposto a revisione periodicamente ed in occasione di modifiche legislative, di standard e di nuove conoscenze mediche e scientifiche , che verrà attuata con le modalità di cui all'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n.191 del 2007.



SEZIONE A

Definizioni e glossario

1. Definizione di Centro di PMA

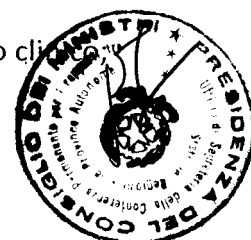
Per gli ambiti coperti dal presente documento, si definisce un Centro di PMA ogni struttura sanitaria pubblica o privata autorizzata, individuata dalla Regione di competenza, che ha il compito di prelevare, manipolare, conservare e distribuire gameti prelevati ai fini di applicazioni di tecniche di procreazione medicalmente assistita, o zigoti ed embrioni, certificandone la tracciabilità, l'idoneità e la sicurezza e che opera in conformità ai presenti requisiti e alla normativa vigente.

L'utilizzo di gameti, zigoti o embrioni per procedure di PMA è consentito solo previa valutazione della loro idoneità e sicurezza da parte delle strutture definite nel precedente paragrafo.

Un Centro PMA si occupa anche delle fasi di applicazione clinica, non coperte dai requisiti definiti dal presente decreto, in conformità a quanto definito nella legge 40.

2. Glossario

- a. **conservazione (stoccaggio):** combinazione appropriata di condizioni che mantiene la qualità dei gameti e degli embrioni durante periodi di deposito specificati;
- b. **convalida** (o «qualifica» in caso di attrezzature o ambienti): la definizione di elementi di prova documentati, in grado di garantire con un elevato livello di certezza che determinati processi, POS, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite; un processo è convalidato al fine di valutare se un sistema funziona efficacemente in rapporto all'impiego previsto;
- c. **contenitori criogenici:** sistemi di stoccaggio a vapori (-150°C) e ad azoto liquido (-196°C), che conservano nel tempo materiale umano;
- d. **crioconservazione:** congelamento con l'utilizzo di un crioprotettore, mediante un raffreddamento controllato e conservazione a temperature validate per mantenere le proprietà del materiale richieste;
- e. **crioprotettore:** sostanza, prodotto chimico, che protegge il gamete, zigote o embrione durante la fase di congelamento, minimizzando gli effetti negativi dell'aumento della concentrazione di soluto e della formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari (es. dimetilsolfossido DMSO, glicerolo);
- f. **critico:** che ha potenzialmente effetto sulla qualità e/o la sicurezza dei gameti, zigoti o embrioni o è a contatto con gameti, zigoti o embrioni;
- g. **distribuzione:** trasporto e consegna dei gameti, zigoti o embrioni per l'utilizzo clinico.



- h. **donazione da parte di un partner:** la donazione di gameti tra un uomo e una donna che dichiarano di avere rapporti fisici;
- i. **evento avverso grave:** qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule o tessuti che possa provocare la trasmissione di patologie, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne possa produrre o prolungare l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Deve considerarsi un evento avverso grave anche il caso in cui un bambino sia generato con gameti da persone diverse dalla coppia (a seguito di confusione 'mix-up');
- j. **gameti:** tutte le cellule destinate ad essere utilizzate ai fini della riproduzione assistita;
- k. **gestione della qualità:** le attività coordinate per dirigere e controllare un'organizzazione sul piano della qualità;
- l. **impiego diretto:** qualsiasi procedura in base alla quale le cellule donate vengono utilizzate senza essere conservate;
- m. **organizzazione di prelievo:** un centro sanitario, un'unità ospedaliera o un altro ente autorizzato in cui si prelevano gameti umani o gonadi che può non essere un istituto dei tessuti;
- n. **organizzazione responsabile dell'applicazione clinica:** un centro sanitario, un'unità ospedaliera che esegue applicazioni cliniche di gameti, zigoti o embrioni umani, in qualità di Centro PMA;
- o. **procedure operative standard (POS):** istruzioni scritte che descrivono le fasi di un determinato processo nonché i materiali e i metodi da utilizzare e il prodotto finale previsto;
- p. **processazione:** tutte le operazioni connesse con la preparazione, la manipolazione, la conservazione e il confezionamento dei gameti, zigoti o embrioni destinati ad applicazioni sull'uomo;
- q. **quarantena:** stato dei gameti prelevati o dei gameti, zigoti o embrioni in attesa dei dati necessari a rendere idonei le cellule o embrioni per il trattamento;
- r. **raffreddamento controllato:** un congelamento progressivo, regolare e riproducibile, effettuato in un congelatore a raffreddamento programmato con l'utilizzo di una soluzione crioprotettrice;
- s. **reazione avversa grave:** una risposta non voluta nel paziente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione di cellule o t



che provochi la morte, metta in pericolo di vita invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia;

- t. **sistema di qualità:** la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse destinati ad attuare la gestione della qualità, comprese tutte le attività che direttamente o indirettamente contribuiscono alla qualità;
- u. **tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA):** quei procedimenti che comportano il trattamento di ovociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza;
- v. **tracciabilità:** la facoltà di reperire e individuare i tessuti o le cellule in ogni fase dell'approvvigionamento, della lavorazione, del controllo e dello stoccaggio fino alla distribuzione al ricevente o al luogo di smaltimento, compresa la capacità di individuare i pazienti coinvolti e il Centro PMA, e il laboratorio che riceve, lavora o conserva i gameti, zigoti ed embrioni e, a livello di strutture mediche, la capacità di individuare i responsabili che effettuano il trattamento; la tracciabilità comporta inoltre la facoltà di reperire e individuare tutti i dati pertinenti relativi ai prodotti e ai materiali che entrano in contatto con tali gameti, zigoti ed embrioni;
- w. **vitrificazione:** processo mediante il quale si evita la formazione di cristalli durante il congelamento grazie alla viscosità di una soluzione crioprotettrice altamente concentrata raffreddata ad una velocità estremamente rapida;

SEZIONE B

1. Organizzazione del Centro di PMA

Lo scopo del Centro di PMA deve essere chiaramente stabilito e documentato.

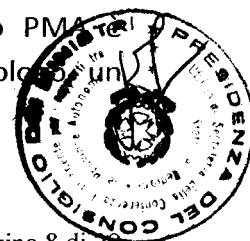
Deve avere organizzazione, strutture e procedure operative adeguate alle attività per cui è stato identificato.

2. Responsabile

2.1. Requisiti

Ogni Centro di PMA designa un responsabile che soddisfi le seguenti condizioni e possieda le seguenti qualifiche minime:

- possesso di un diploma di laurea in medicina rilasciato al termine di un corso di studi universitari e specializzazione in ginecologia; il responsabile del Centro PMA deve essere affiancato (requisito indispensabile per i Centri di II e III livello) da un biologo o un



biotecnologo o un medico con esperienza in medicina della riproduzione o con esperienza di laboratorio responsabile per tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore della PMA; nel caso di una banca del seme il responsabile può essere anche un andrologo o endocrinologo o urologo con esperienze andrologiche e biologo con competenze di biologia della riproduzione.

- esperienza pratica di almeno due anni nel settore pertinente.

2.2. Compiti

Procedure e regolamenti del Centro devono essere prodotti sotto la sua supervisione. Assicura che il prelievo, la processazione, i controlli di qualità, lo stoccaggio e la distribuzione dei gameti, zigoti ed embrioni vengano eseguiti nel rispetto della legislazione vigente e delle presenti linee guida.

E' garante della validazione dei gameti, zigoti ed embrioni e dell'avviamento delle procedure in caso di reazioni ed eventi avversi gravi.

3. Personale

Deve essere definito un organigramma che indichi chiaramente i rapporti funzionali e le responsabilità.

Il personale operante presso il Centro deve essere di numero sufficiente e qualificato per i compiti da svolgere, in relazione anche al tipo di tecniche offerte dal centro. I mansionari di tutto il personale devono essere chiari, documentati e aggiornati. I relativi compiti, competenze e responsabilità devono essere ben documentati e compresi.

3.1 Addestramento del personale

Tutto il personale deve possedere un adeguato addestramento iniziale e deve adeguare la propria competenza al progresso scientifico e tecnico attraverso la partecipazione a corsi di aggiornamento, ad incontri tecnici o ad altri programmi formativi. Tutto il personale deve conoscere ed aggiornarsi periodicamente sui cambiamenti delle procedure e della normativa di riferimento

Il programma di addestramento deve assicurare e documentare:

- che ogni soggetto sia competente per i compiti che gli sono affidati;
- che abbia una conoscenza e comprensione adeguata del processo tecnico-scientifico inerente i propri compiti;
- che abbia compreso l'organizzazione, il sistema di qualità e le norme di sicurezza della struttura in cui lavora;
- che sia adeguatamente informato sul contesto etico e legale del proprio lavoro.



Il mantenimento dei livelli di competenza del personale deve essere valutato ad intervalli adeguati specificati nel sistema di qualità.

4 Gestione della Qualità

Il Centro deve applicare e mantenere un sistema documentato di gestione della qualità, per il quale deve essere nominato un responsabile, di norma diverso dal responsabile del laboratorio. Il Responsabile del Centro di PMA deve assicurare che l'attività complessiva sia conforme ai requisiti di legge, alle presenti linee guida, ai manuali tecnici e alle procedure operative del Centro.

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere un manuale e/o procedure operative standard (POS) che descrivano tutte le attività critiche, comprese le politiche per la qualità, i manuali di formazione del personale, schede per la gestione della strumentazione/attrezzature, e deve prevedere inoltre documenti, moduli, schede e registrazioni.

La documentazione e le procedure devono essere periodicamente verificate e aggiornate dal responsabile qualità, per l'adeguamento alle modifiche dell'attività o ai requisiti di leggi e norme. Tutte le modifiche dei documenti devono essere verificate, datate, approvate, documentate ed eseguite puntualmente da personale autorizzato. Occorre istituire una procedura di controllo dei documenti che fornisca la storia delle verifiche e delle modifiche dei documenti. Deve esserci una procedura di controllo e distribuzione dei documenti che garantisca che venga utilizzata solo la versione in corso.

Copie del manuale e delle procedure devono essere disponibili per tutto il personale e, dietro richiesta, per tutti coloro che sono autorizzati ad ispezionare il Centro. Una copia di riferimento deve essere conservata a cura del Responsabile del Centro.

Le procedure devono garantire la standardizzazione dell'attività svolta e la rintracciabilità in tutte le sue fasi, dal prelievo alla distribuzione.

E' necessario garantire che i rischi inerenti all'uso e alla manipolazione di materiale biologico vengano individuati e minimizzati, coerentemente con il mantenimento di qualità e sicurezza adeguate alla destinazione prevista di tessuti e cellule. Sono compresi i rischi specificamente concernenti le procedure, l'ambiente e lo stato di salute del personale del Centro di PMA.

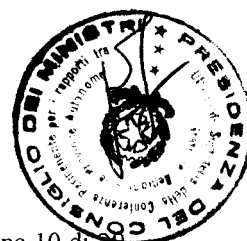
Deve essere predisposto un sistema documentato che implichi la supervisione della persona responsabile, per confermare la conformità delle cellule e embrioni ad adeguate specifiche di sicurezza e qualità per il rilascio e la distribuzione.

Tutte le registrazioni critiche per la sicurezza e la qualità dei prodotti devono essere conservate per almeno 10 anni dopo l'uso clinico o lo smaltimento e l'accesso deve essere regolamentato e ottemperare alle prescrizioni di riservatezza. Inoltre, i dati che sono necessari per la tracciabilità vanno conservati per 30 anni.

Dev'essere predisposta e approvata dalle autorità competenti una procedura da seguire nel caso di chiusura di un centro per qualsiasi ragione.

4.1 Documentazione

La documentazione deve essere riservata, accurata e completa.



Tutti gli atti devono essere leggibili ed indelebili. Possono essere manoscritti o avvalersi di altro sistema convalidato, compreso supporto elettronico. In questo caso devono essere prese tutte le misure di sicurezza contro gli accessi esterni e gli attacchi di eventuali virus e deve essere prevista una procedura di back up giornaliera e comunque tale da evitare la perdita dei dati.

L'esecuzione di ogni fase del processo: prelievo, preparazione, test di laboratorio, deposito, distribuzione e utilizzo dei gameti, zigoti ed embrioni deve essere documentata, in maniera tale che ogni passaggio possa essere chiaramente rintracciato e sia identificata la persona che ha svolto il lavoro, inclusi i dati di diverse unità operative e mostrare i risultati dei test così come l'interpretazione dei risultati, i dati relativi ai prodotti o materiali che vengono a contatto con il materiale umano.

La documentazione deve essere dettagliata in modo che sia possibile una chiara comprensione di ogni passaggio eseguito e deve essere disponibile per ispezioni da parte di soggetti autorizzati su richiesta entro i limiti di riservatezza medico-legale. L'accesso alla documentazione e ai dati deve essere limitato ai soggetti autorizzati dalla persona responsabile, nonché all'autorità competente a fini di applicazione di misure di ispezione e di controllo.

Devono essere definite procedure volte a risolvere le discordanze tra dati tra loro contrastanti.

4.2 Verifica interna della qualità

Deve essere in atto un sistema di verifica periodica delle attività (audit interno).

Le verifiche devono essere eseguite in modo autonomo da persone qualificate e competenti almeno ogni due anni, al fine di accertare l'osservanza dei protocolli approvati e delle prescrizioni della normativa. I risultati e gli interventi correttivi devono essere documentati.

Gli scostamenti rispetto ai parametri di qualità e sicurezza richiesti devono essere oggetto di indagini documentate, comprendenti anche decisioni relative ad eventuali interventi correttivi e preventivi. La sorte dei gameti, zigoti ed embrioni non conformi deve essere decisa seguendo procedure scritte con la supervisione della persona responsabile e successivamente registrata. Occorre identificare tutto il materiale interessato.

Gli interventi correttivi devono essere documentati, avviati e completati con puntualità ed efficacia. L'efficacia degli interventi preventivi e correttivi va valutata dopo l'attuazione.

Il Centro di PMA deve disporre di un sistema di verifica periodica del funzionamento del sistema di gestione della qualità per garantirne l'adeguamento agli sviluppi normativi e scientifici.

4.3 Rintracciabilità

Ad ogni raccolta deve essere assegnata una sigla ed un numero identificativo unico per quella coppia o per il singolo individuo che servirà per identificare il materiale durante tutti i passaggi, dal prelievo fino alla distribuzione ed utilizzo; questi sigla e numero unico devono mettere in relazione i gameti gli zigoti e gli embrioni con il singolo individuo o con la coppia.



5 Tutela della sicurezza e della salute del personale

E' compito del Responsabile del Centro di PMA assicurare l'attuazione degli adempimenti previsti dal D. Lgs. 81/2008 e norme collegate, ai fini della tutela della sicurezza e della salute del personale.

Nel manuale devono essere incluse le procedure e le precauzioni per mantenere un ambiente di lavoro sicuro che devono uniformarsi alla normativa europea, nazionale e locale.

E' necessario assicurare che il rischio inerente l'uso e la manipolazione del materiale biologico sia identificato e ridotto al minimo, pur mantenendo un livello di qualità e sicurezza delle cellule e dei tessuti adeguato allo scopo prefissato.

6 Strutture

6.1 Locali per la processazione

Il Centro deve disporre di politiche e procedure scritte per l'accesso, la pulizia, la manutenzione e lo smaltimento dei rifiuti, nonché per garantire la riorganizzazione della prestazione dei servizi in situazioni di emergenza.

Quando tali attività comprendono la lavorazione di gameti, zigoti ed embrioni a contatto con l'ambiente, essa deve svolgersi in un ambiente che garantisca una specifica qualità e pulizia dell'aria al fine di minimizzare i rischi di contaminazione, compresa la contaminazione incrociata tra lavorazioni. L'efficacia di questi provvedimenti deve essere convalidata e controllata.

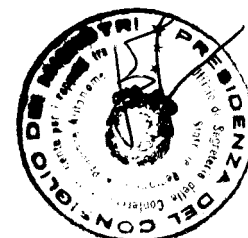
Per le tecniche di I livello è sufficiente che i gameti siano lavorati sotto cappa, in un ambiente dedicato, pulito e monitorato.

Per la processazione delle tecniche di II e III livello è necessario che la lavorazione avvenga ove possibile sotto cappa a flusso laminare (classe A) con un ambiente di fondo che abbia una qualità dell'aria con numeri di particelle equivalenti almeno al grado D di cui all' allegato 1 della Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice-GMP*).

Condizioni ambientali meno rigorose di quelle specificate possono essere accettabili qualora:

- a) si applichi un procedimento convalidato di inattivazione microbica o di sterilizzazione finale; oppure
- b) sia dimostrato che il contatto con un ambiente di grado A ha effetti nocivi sulle proprietà richieste per i tessuti o cellule di cui si tratta; oppure
- c) sia dimostrato che le modalità e il percorso di applicazione di tessuti o cellule al ricevente comportano un rischio di trasmettere al ricevente infezioni batteriche o fungine, notevolmente inferiore rispetto al trapianto di cellule e tessuti, oppure
- d) non sia tecnicamente possibile eseguire il procedimento richiesto in un ambiente di grado A.

Occorre comunque dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto corrisponde alla qualità e sicurezza richieste, prendendo almeno in considerazione la destinazione prevista, le modalità di applicazione e lo stato immunitario del paziente.



Ove non sia possibile la lavorazione sotto cappa (es. ICSI), occorre comunque dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto garantisca la qualità e sicurezza richieste con un ambiente che raggiunge il grado D, come minimo.

Nel caso in cui la qualità dell'aria sia scesa sotto il grado D durante una processazione di gameti, zigoti o embrioni, tale materiale può essere impiegato solo se il centro usa procedure validate, dirette a minimizzare i rischi aggiuntivi per il paziente (la donna o il nascituro).

L'ingresso ai locali di processazione deve essere rigorosamente limitato alle sole persone direttamente coinvolte nel processo o a visitatori, autorizzati dal Responsabile, accompagnati da personale interno. L'accesso deve prevedere una vestizione specifica ed un comportamento che permettano di minimizzare le possibili contaminazioni dall'esterno e che salvaguardi la sicurezza personale e del materiale crioconservato.

Le procedure per l'ingresso dei materiali e del personale devono essere accuratamente riportate nelle POS e facilmente consultabili da tutti.

6.2 Criopreservazione e stoccaggio

Per le attività che comportano lo stoccaggio di gameti, zigoti ed embrioni, occorre definire le condizioni di stoccaggio necessarie per mantenere le proprietà richieste. Ogni centro di PMA deve dotarsi di apparecchiature idonee dedicate, i parametri critici devono essere controllati e monitorati.

Laddove esiste un rischio di trasmissione di infezione, occorre predisporre zone per lo stoccaggio che separino e distinguano nettamente gameti, zigoti ed embrioni in quarantena da quelli idonei all'utilizzo e da quelli scartati. Se materiali in quarantena e idonei all'utilizzo sono stoccati nello stesso locale/ambiente, è necessario utilizzare dispositivi di stoccaggio fisicamente separati o isolamenti di sicurezza all'interno di contenitori separati.

I campioni dei soggetti risultati negativi per epatite B, epatite C ed HIV devono essere conservati in contenitori differenti da quelli contenenti campioni positivi o di cui manca una documentazione di negatività. I campioni di cui manca una documentazione di negatività devono essere conservati in contenitori differenti da quelli contenenti campioni positivi per epatite B o per epatite C o per HIV. La struttura deve quindi disporre di più tipi di contenitori:

- a) per campioni negativi;
- b) per campioni in attesa di referto;
- c) per campioni positivi per le diverse patologie infettive (epatite B, epatite C o HIV).

Devono essere presenti in tutti i centri appropriate misure di sicurezza in caso di rottura o malfunzionamento dei contenitori criogenici e dei sistemi di conservazione.

7 Attrezzature e materiali

La progettazione e la manutenzione di tutte le attrezzature e i materiali devono corrispondere alle destinazioni previste e minimizzare ogni rischio per i riceventi e/o il personale.



Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici devono essere identificati e validati periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante. Le attrezzature o i materiali che incidono su parametri critici di lavorazione o stoccaggio (ad esempio temperatura, pressione, numero di particelle) devono essere identificati ed eventualmente sottoposti a osservazioni, vigilanza, allarmi e interventi correttivi adeguati per individuarne le disfunzioni e i difetti e per garantire che i parametri critici rimangano costantemente al di sotto dei limiti accettabili. Tutte le attrezzature che dispongono di una funzione di misurazione critica devono essere tarate su un determinato parametro di riferimento, se disponibile.

Le attrezzature nuove e riparate devono essere controllate al momento dell'installazione e convalidate prima dell'uso. I risultati dei controlli devono essere documentati.

E' necessario procedere periodicamente alla manutenzione, alla pulizia, alla disinfezione e all'igienizzazione di tutte le attrezzature critiche e alle relative registrazioni.

Occorre disporre di norme di funzionamento per ogni attrezzatura critica, con indicazioni dettagliate di come intervenire in caso di disfunzioni o guasti.

Le Procedure Operative devono indicare dettagliatamente le specifiche di tutti i materiali e i reagenti critici. Devono essere in particolare definite le specifiche per gli additivi (ad esempio soluzioni) e i materiali d'imballaggio.

Tutti i terreni e reagenti per uso umano devono essere corredati della documentazione relativa all'esecuzione dei controlli di qualità eseguiti dall'Azienda produttrice. I reagenti e i materiali critici devono corrispondere alle prescrizioni e alle specifiche documentate e, se del caso, alle prescrizioni della direttiva 93/42/CEE del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici e della direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro.

8 Collaborazioni esterne

8.1 Idoneità delle strutture in rapporto di collaborazione

Solo per le fasi e le attività che possono essere svolte al di fuori di un Centro PMA, ai sensi della legge n. 40 del 2004, qualora il Centro non disponga di tutte le attrezzature organizzative e di laboratorio necessarie ad una ottimale processazione, confezionamento, conservazione o distribuzione dei prodotti, che ne consentano il migliore utilizzo clinico, potrà avvalersi per le procedure mancanti, ma non per l'intero processo, di strutture pubbliche o private nel rispetto delle norme vigenti. Il ricorso a strutture esterne potrà avvenire anche nel caso di impossibilità temporanea, strutturale e/o organizzativa, da parte del Centro di PMA di condurre tutte le operazioni previste. Tale collaborazione sarà regolamentata da apposite convenzioni o accordi scritti o mediante contratti che specifichino le responsabilità che spettano alla struttura esterna e dettagliino le relative procedure.

Il Centro di PMA valuta e seleziona le strutture esterne in base alla loro capacità di ottemperare alle presenti linee guida e alle normative vigenti.

Il Responsabile del Centro di PMA deve garantire che il personale delle strutture terze coinvolto nelle attività effettuate per conto del Centro, sia a conoscenza della normativa di riferimento e del contenuto delle presenti linee guida e che operi in ottemperanza a



8.2 Controllo Parti Terze

Mediante un sistema di convenzione, il Responsabile deve poter controllare l'attività delle strutture organizzative e/o dei laboratori esterni, acquisire e conservare la certificazione sulla corrispondenza delle attività svolte alle disposizioni contenute al manuale delle procedure e al manuale di qualità del Centro.

SEZIONE C

Esami pre-trattamento

1. Donazione del partner

1.1 Screening per patologie infettive

Le coppie che si rivolgono ad un Centro per un trattamento di procreazione medicalmente assistita devono aver effettuato prima di iniziare il trattamento i test per ricerca di:

Anticorpi anti HIV

anticorpi anti epatite B (HBsAg) e anticorpi anti core (HBcAb)

anticorpi anti epatite C

I campioni di sangue vanno prelevati non oltre 90 giorni prima dell'inizio del trattamento e ripetuti ogni sei mesi durante il trattamento. Nel caso di crioconservazione del liquido seminale non è necessaria la ripetizione del test ogni 6 mesi. In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami, in base ai viaggi e all'esposizione del donatore a fattori di rischio e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. malaria, *T. cruzi*).

Nel caso di sperma lavorato per l'inseminazione intrauterina non destinato alla conservazione e a condizione che l'istituto dei tessuti possa dimostrare che il rischio di contaminazione incrociata e di esposizione del personale sia stato scongiurato tramite il ricorso a procedure convalidate, è possibile rinunciare all'obbligatorietà dello svolgimento di test biologici.

1.2 Comportamento da tenere in caso di presenza di patologia infettiva.

Quando vi siano coppie o pazienti positivi per HIV, HBV o HCV che vogliano intraprendere un trattamento di PMA o stoccare gameti o tessuti per la preservazione della fertilità deve essere prevista una condizione di conservazione e trattamento separati.

SEZIONE D

1 PRELIEVO CHIRURGICO

Per le procedure di PMA è necessario dimostrare la rispondenza ai seguenti requisiti:

1.1 Personale che esegue il prelievo



Il prelievo è effettuato da medici specialisti che hanno completato e documentato un programma di addestramento predisposto da una équipe medica specializzata o dal Centro di PMA.

1.2 Procedure per il prelievo

Devono essere definite procedure per le modalità di esecuzione del prelievo, che tengano conto della sicurezza del soggetto sottoposto a prelievo.

Devono essere definite procedure operative standard (POS) al fine di verificare:

- a) l'identità del donatore;
- b) i documenti relativi al consenso
- d) la valutazione degli esami di laboratorio richiesti.

Vengono inoltre definite POS relative ad approvvigionamento, imballaggio, etichettatura e trasporto delle cellule fino al punto di arrivo al Centro di PMA.

2 Strutture e strumenti per il prelievo

Il prelievo è effettuato in strutture adeguate, seguendo procedure volte a salvaguardare le proprietà delle cellule e a ridurre il rischio di contaminazione batterica.

Gli strumenti ed i dispositivi impiegati devono essere sterili, convalidati e certificati ed essere regolarmente impiegati per il prelievo di questo tipo di materiale.

Per il materiale non monouso devono essere predisposte procedure per la pulizia e sterilizzazione.

Quando possibile, devono essere impiegati solo strumenti medici con il marchio CE e tutti i membri del personale interessati devono seguire un'adeguata formazione sul loro utilizzo.

3 Fasi pre prelievo

Prima del prelievo il medico che lo esegue deve effettuare l'identificazione del soggetto, accertarsi che sia stata effettuata la valutazione pretrattamento e sia stata accertato il consenso al trattamento.

La scheda deve essere firmata dal responsabile della procedura di prelievo.

4 Prelievo/raccolta di gameti per PMA/CRIOCONSERVAZIONE

Tutti i contenitori devono riportare i dati identificativi del soggetto interessato (nome, cognome, data di nascita e/o codice identificativo) prima che il campione venga prodotto o gli ovociti prelevati.

Per i campioni seminali prodotti fuori dal Centro i dati identificativi devono essere apposti sul contenitore dal soggetto interessato il quale deve fornire autocertificazione della consegna del proprio campione di liquido seminale controfirmata dall'operatore che accetta il campione. Per motivi medico-legali i pazienti che crioconservano il liquido seminale nelle Banche del Seme raccolgono il campione presso la Banca stessa esibendo un documento di identità.



Qualora lo sperma sia prelevato a casa, la documentazione relativa al prelievo deve indicarlo e vi deve figurare:

- a) denominazione e indirizzo del laboratorio per PMA cui sono destinati
- b) dati d'identificazione del donatore.
- c) data e ora del prelievo se possibile.

5 Etichettatura delle cellule prelevate

I dati identificativi dei soggetti da cui provengono i gameti o da cui sono stati generati gli embrioni devono essere accuratamente registrati ed i campioni etichettati in modo da non consentire alterazioni non autorizzate o non riconoscibili.

6 Imballaggio

Se è necessario effettuare un trasporto di gameti da una struttura esterna al laboratorio fino allo stesso, dopo la raccolta vanno confezionati in modo da ridurre il rischio di contaminazioni e conservati a temperature che salvaguardino le caratteristiche e le funzioni biologiche necessarie. L'imballaggio deve inoltre evitare la contaminazione del personale incaricato di trasportare le cellule.

I gameti imballati vanno spediti in un contenitore idoneo al trasporto di materiali biologici e in grado di salvaguardare la sicurezza e la qualità dei gameti in esso contenuti.

7 Etichettatura del contenitore usato per il trasporto

Se i gameti sono trasportati da un intermediario, ogni contenitore usato per il trasporto deve essere etichettato e recare le seguenti indicazioni:

- a) le diciture: CELLULE e MANIPOLARE CON CAUTELA;
- b) identificazione del Centro di approvvigionamento (indirizzo, telefono)
- c) l'identificazione del Centro di PMA al quale viene spedito il contenitore (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare in caso di problemi;
- d) data e ora d'inizio del trasporto;
- e) descrizione delle condizioni di trasporto con riguardo alla qualità e alla sicurezza e delle cellule;
- f) per tutti i prodotti cellulari, occorre aggiungere la seguente dicitura: NON IRRADIARE;
- g) ove un prodotto risulti positivo a un marcatore di una malattia infettiva, la seguente dicitura: RISCHIO BIOLOGICO;
- i) avvertenze sulle condizioni di conservazione.

8 Trasporto

Il trasporto deve avvenire in modo che siano assicurati sia l'integrità del contenitore, il mantenimento di una temperatura adeguata finché non vengono effettuate le procedure previste presso il laboratorio di PMA. Ogni banca deve avere un



specifica al riguardo, che definisca le condizioni di trasporto adeguate a ogni tipologia di gamete.

SEZIONE E

LAVORAZIONE DELLE CELLULE PER PROCEDURE DI PMA

1. Ricevimento delle cellule presso il Centro

All'arrivo presso il laboratorio del Centro, sia che il prelievo sia eseguito all'interno del centro stesso sia che sia stato eseguito presso un'altra struttura, deve essere effettuata una verifica documentata per l'accettazione del materiale.

Per i campioni provenienti da altre strutture l'accettazione deve comprendere la verifica che le condizioni di trasporto, l'imballaggio, l'etichettatura e la documentazione di accompagnamento siano conformi alle SOP della struttura stessa e al presente documento. Ogni "non conformità" deve essere riportata su apposito registro interno.

Se provengono da strutture esterne, i gameti ricevuti devono essere tenuti in quarantena finché la persona autorizzata, dopo la valutazione dei prodotti e di tutta la documentazione, non li abbia dichiarati idonei all'impiego.

Il laboratorio del Centro deve disporre di procedure documentate per la gestione e la separazione delle cellule non conformi o con risultati delle analisi incompleti, al fine di garantire che non sussistono rischi di contaminazione per altri gameti lavorati, conservati o stoccati.

Prima di accettare qualunque campione biologico deve essere accertata e confermata l'identità del paziente corrispondente.

2. Registrazione documentazione

Per ogni paziente deve essere approntata una scheda di laboratorio che contenga:

- a) le generalità di entrambi i partners, il loro recapito
- b) luogo del prelievo.

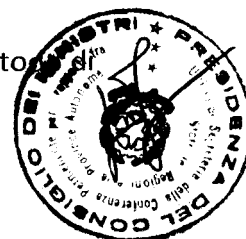
2.1 per le tecniche minori:

devono essere indicate le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione.

2.2 per le tecniche maggiori:

devono essere registrati i seguenti dati:

- il numero di ovociti prelevato ed il loro grado di maturità;
- il destino degli ovociti (congelati, inseminati, eliminati, donati per ricerca)
- le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione, nonché il metodo di preparazione del campione;



- il numero di ovociti inseminati
- il numero di ovociti fertilizzati;
- il destino degli ovociti fertilizzati (coltura, congelamento, eliminazione per sviluppo anomalo o degenerazione)
- il numero di embrioni prodotti e la loro descrizione morfologica;
- il destino degli embrioni (trasferiti, congelati, eliminati per sviluppo anomalo o degenerati).

Devono inoltre essere riportati i seguenti dati:

- il numero del lotto e del mezzo utilizzato per la coltura
- il tempo intercorso fra pick-up ovocitario e transfer;
- il tempo intercorso fra l'inseminazione dell'ovocita ed il transfer;
- il numero degli embrioni ed il loro stadio di sviluppo al momento del transfer;
- il tipo di catetere utilizzato durante il transfer;
- la codifica utilizzata per l'identificazione degli ovociti o degli embrioni congelati;
- la codifica per la corrispondenza con le cartelle cliniche.

3 Distinzione del materiale

Le cellule provenienti da ciascun paziente/coppia devono essere lavorate e conservate singolarmente in modo da evitare contatti o contaminazioni con cellule di altri pazienti.

A ciascun campione di cellule e embrione deve essere attribuito dal laboratorio un codice unico, in modo da renderne possibile la rintracciabilità e il collegamento con gli eventuali altri campioni dei singoli individui coinvolti.

4 Modalità di lavorazione

Ogni centro deve definire un protocollo che garantisca la minimizzazione dei rischi attraverso l'utilizzo di POS specifiche. I passaggi critici del processo devono essere identificati e sottoposti alla verifica in doppio di due operatori.

Durante tutte le fasi di lavorazione e confezionamento si devono usare strumenti sterili, procedure asettiche e condizioni adeguate a evitare la contaminazione e la crescita di microrganismi e a mantenere la vitalità cellulare ove richiesto. Tutte le fasi di lavorazione devono essere effettuate in un ambiente microbiologicamente e climaticamente controllato.

Le procedure di lavorazione critiche devono essere convalidate e non devono rendere le cellule clinicamente inefficaci o nocive per il ricevente. La convalida può basarsi su studi eseguiti dal Centro stesso, o su dati di studi o linee guida pubblicati, o — per procedure di lavorazione pienamente consolidate — sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi alle cellule o tessuti forniti dal Centro. E' necessario dimostrare che il procedimento di convalida può essere svolto in modo coerente ed efficace nell'ambito del Centro ad opera del suo personale.

Le procedure devono essere documentate nelle POS e tutti i procedimenti devono essere svolti in conformità alle POS approvate. Prima di ogni modifica significativa della lavorazione



il procedimento modificato deve essere convalidato, documentato e approvato dal responsabile del Centro.

Le procedure di lavorazione devono essere periodicamente sottoposte a valutazione critica rispetto al mantenimento dei risultati previsti.

5 Terreni, reagenti, materiali

I terreni, i reagenti, i materiali ed i contenitori utilizzati per il prelievo, l'analisi, la conservazione e lo stoccaggio delle cellule o degli embrioni devono essere appropriati al processo da svolgere e sterili. Tali prodotti devono essere corredati da certificati di sterilità e qualità forniti dalle Ditte produttrici con standard riconosciuti in campo internazionale; in caso contrario è richiesta documentazione pubblicata su riviste nazionali o internazionali o su linee guida approvate o dopo approvazione del Comitato Scientifico.

La ditta produttrice, le caratteristiche, il numero di lotto, codice, data di produzione e/o scadenza (nel caso si tratti di prodotti disponibili in commercio) dei terreni e reagenti devono essere registrati sulla scheda di ogni gamete/paziente; nel caso si tratti di reagenti o terreni di coltura prodotti presso il laboratorio del Centro di PMA devono essere registrati n° lotto, data produzione e scadenza, sigla, validazione .

6 Stoccaggio

6.1 Criopreservazione

Gli ambienti per la criopreservazione dei gameti degli zigoti e degli embrioni devono presentare adeguate caratteristiche strutturali e di sicurezza ed essere dedicati a svolgere tale specifica attività e collegati a un sistema di sicurezza e di allarmi per la rilevazione del livello di ossigeno.

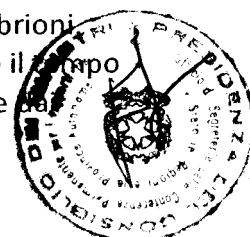
Le cellule devono essere conservate in contenitori criogenici dedicati. Devono essere presenti procedure operative scritte per ogni fase di utilizzo delle paillettes e delle provette per minimizzare i rischi di contaminazione o di perdita di materiale dei campioni da criopreservare.

Devono essere presenti procedure operative scritte anche per tutti passaggi seguenti:

- a) pulizia e manutenzione dei contenitori criogenici;
- b) riempimento dei contenitori criogenici;
- c) controllo dell'accesso ai contenitori criogenici;
- d) congelamento e scongelamento;
- e) localizzazione dei campioni e durata della conservazione;
- f) trasporto di campioni contaminati.

Solo il personale formalmente autorizzato può avere accesso ai gameti o agli embrioni.

La localizzazione dei gameti e degli embrioni deve essere registrata onde ridurre il tempo necessario per la loro manipolazione durante le fasi di inserimento ed estrazione.



contenitori criogenici. Ogni fase di manipolazione dei gameti e degli embrioni deve essere registrata.

I gameti, gli zigoti e gli embrioni conservati devono essere tenuti lontani da materiale radioattivo e da ogni potenziale sorgente nota di infezione, contaminazione chimica o atmosferica.

7 Documentazione

la documentazione relativa ai gameti, zigoti e agli embrioni criopreservati deve includere:

- a) le tecniche di congelamento e scongelamento utilizzate;
- b) il tipo e l'eventuale numero di lotto del crioprotettore usato;
- c) in caso di embrioni, lo stadio dello sviluppo embrionario;
- e) il numero di zigoti o embrioni contenuti in ogni paillette/vials;
- f) il numero di ovociti contenuti in ogni paillette;
- g) la stima della concentrazione degli spermatozoi nella fase precedente alla crioconservazione.
- h) il numero di paillettes conservate per ogni paziente;

8 Controlli

Almeno una volta l'anno deve essere verificata la corrispondenza fra i dati riportati sulla modulistica e il materiale genetico conservato.

Devono anche essere verificati lo scopo e la durata della criopreservazione e individuate eventuali azioni necessarie.

9 Crioconservazione degli embrioni: modalità e termini.

Tutti gli embrioni che sono in attesa di un futuro impianto verranno congelati e crioconservati presso i centri dove le tecniche sono state effettuate. I relativi oneri verranno definiti sulla base della normativa vigente.

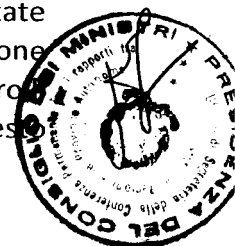
Per quanto concerne gli embrioni, definiti "in stato di abbandono", prodotti prima della legge 40, la Regione o la Provincia autonoma di competenza stabilisce i criteri per allocare i costi di crioconservazione.

10 Rilascio di cellule ed embrioni

Il Centro di PMA deve definire una procedura operativa standard che precisi le circostanze, le responsabilità e le procedure inerenti al rilascio di gameti ed embrioni per l'impiego clinico.

Un sistema per l'identificazione dei gameti/embrioni in ogni fase di lavorazione deve distinguere nettamente i prodotti rilasciati da quelli non rilasciati (in quarantena) e da quelli scartati.

Le registrazioni devono dimostrare che prima del rilascio di gameti ed embrioni sono state rispettate tutte le corrispondenti specifiche; che in particolare tutti i moduli di dichiarazione in uso, le cartelle mediche pertinenti, le registrazioni di lavorazione e i risultati dei controlli sono stati verificati in base a una procedura scritta da un soggetto autorizzato a ques



scopo dalla persona responsabile. Se per comunicare i risultati di laboratorio si usa un computer, una traccia di controllo deve indicare il responsabile del loro rilascio.

Occorre eseguire una valutazione dei rischi documentata, approvata dalla persona responsabile per decidere la sorte di tutte le cellule ed embrioni stoccati dopo l'introduzione di nuovi criteri di controllo o di notevoli modifiche di fasi di lavorazione, al fine di rafforzare la sicurezza o la qualità.

11 Smaltimento di gameti non idonei o non utilizzati e embrioni non-vitali

Lo smaltimento di gameti non utilizzati o embrioni non-vitali deve avvenire secondo la normativa vigente per lo smaltimento rifiuti potenzialmente infetti e deve essere riportata e documentata in forma scritta la ragione dell'eliminazione.

SEZIONE F

TRASFERIMENTO PER L'IMPIEGO DI GAMETI ED EMBRIONI TRA CENTRI

1. Preparazione delle cellule o embrioni da inviare ad altra sede

1.1. Controllo documentazione

Prima che qualsiasi embrione o gamete sia spedito, il Responsabile Medico del Centro (o altro medico specificatamente delegato) deve ricontrollare l'intera documentazione relativa. Il Responsabile deve inoltre verificare la completezza e conformità della documentazione di processazione e dei controlli di qualità.

Etichetta finale

Il contenitore primario delle cellule/embrioni deve indicare:

- a) contenuto, numero d'identificazione o codice dei tessuti/cellule
- b) identificazione Centro di PMA destinatario;
- c) qualora tessuti e cellule risultino positivi a uno specifico marcatore di malattia infettiva, devono recare la dicitura RISCHIO BIOLOGICO.

Se alcune delle informazioni precedenti non possono essere incluse nell'etichetta del contenitore primario, devono essere fornite su un foglio separato ad esso allegato. Il foglio deve essere imballato insieme al contenitore primario in modo da garantire che rimangano uniti.

Le seguenti informazioni devono essere riportate sull'etichetta o nella documentazione di accompagnamento:

- a) descrizione (definizione) e, se del caso, dimensioni del prodotto di tessuto o cellule;
- b) morfologia e dati funzionali se del caso;
- c) data di distribuzione del tessuto/cellule;
- d) raccomandazioni di stoccaggio;
- e) metodica di congelamento e terreni utilizzati
- e) istruzioni per l'apertura del contenitore e dell'imballo e per ogni altra manipolazione/ricostituzione necessaria;



- f) data di scadenza dall'apertura/manipolazione;
- g) istruzioni per la notifica delle reazioni e/o degli eventi avversi gravi
- h) presenza di residui potenzialmente nocivi (ad esempio antibiotici, ossido di etilene, ecc.).

1.2. Ispezione dei contenitori

Deve essere eseguita ispezione finale del contenitore e dei dati riportati sullo stesso, per controllare la sua integrità, la corretta disposizione delle cellule o embrione al suo interno, i dati sull'etichetta e l'identificazione del contenuto. L'etichetta usata dalla struttura dal Centro non può essere rimossa, alterata o oscurata.

2. Etichettatura esterna del contenitore per la spedizione

A fini di trasporto il contenitore primario deve essere collocato in un contenitore per la spedizione, la cui etichetta deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- a) identificazione del laboratori del Centro di PMA, compresi indirizzo e numero telefonico;
- b) identificazione dell'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo destinatario, compresi indirizzo e numero telefonico;
- c) indicazione che l'imballaggio contiene tessuti/cellule umani con la dicitura MANIPOLARE CON CAUTELA;
- d) la dicitura NON IRRADIARE;
- e) condizioni di trasporto raccomandate (ad esempio conservare al fresco, in posizione verticale, ecc.);
- f) istruzioni per la sicurezza/metodo di raffreddamento (se del caso).

3 Imballaggio e trasporto nel caso di utilizzo clinico in un centro diverso

Occorre definire le condizioni di trasporto critiche, quali la temperatura e le scadenze temporali, per il mantenimento delle proprietà richieste per tessuti e cellule.

Il trasporto dei contenitori viene effettuato nel rispetto delle condizioni ambientali predefinite, sulla base della tipologia di prodotti trasportati e delle condizioni di stoccaggio. In alternativa, i prodotti possono essere inviato al centro di trattamento già pronto all'uso, dopo scongelamento e lavaggio, in contenitori sterili e sigillati. Per il trasporto di cellule e tessuti al di fuori del laboratorio del Centro di PMA, è necessario un imballaggio esterno sigillato, idoneo a mantenere la temperatura di stoccaggio o di trasporto indicata nelle procedure operative del laboratorio del Centro di PMA.

Tutti i contenitori e gli imballaggi devono essere convalidati come idonei allo scopo.

Se la distribuzione viene affidata a terzi, occorre predisporre un accordo documentato che garantisca il mantenimento delle condizioni richieste.

3.1 Documentazione di ricevimento nel caso di utilizzo in un centro diverso

Documentazione di conferma del ricevimento delle cellule/embrioni con la firma del medico responsabile del centro o suo delegato deve essere trasmessa al Centro fornitore.



documentazione firmata comprende la data di ricevimento, informazioni sulla destinazione delle cellule /embrione ricevuti e implica la verifica e l'accettazione degli stessi al momento della consegna.

Tale documentazione garantisce la rintracciabilità delle cellule o dell'embrione.

Il Centro ricevente ha la responsabilità di comunicare alle autorità competenti le informazioni sul successivo destino delle cellule ricevute (conservazione, utilizzo, eliminazione, ...).

La donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento dei gameti, degli zigoti e embrioni crioconservati. Gli eventuali costi di trasferimento da centro a centro sono a carico del richiedente.

In caso di trasferimento di gameti, zigoti o embrioni è responsabilità del Centro ricevente accertare l'esistenza del consenso dei soggetti da cui provengono i gameti e da cui sono stati generati gli embrioni all'uso e alla conservazione dei gameti e degli embrioni trasferiti.

SEZIONE G

REGISTRAZIONI SUCCESSIVE AL TRATTAMENTO

Informazioni sui dati minimi da conservare

- a) Identificazione del Centro fornitore
- b) Identificazione del clinico o responsabile del trattamento
- c) Tipo di gameti
- d) Identificazione del prodotto
- e) Identificazione del ricevente
- f) Data dell'applicazione

SEZIONE H

GESTIONE DI REAZIONI ED EVENTI AVVERSI GRAVI

La struttura deve disporre di un sistema di monitoraggio degli errori, delle non conformità e degli eventi avversi occorsi nei soggetti che hanno usufruito dei servizi relativi alla fecondazione medicalmente assistita.

1. Generalità

Gli eventi avversi gravi possono realizzarsi in qualunque fase del processo: dal momento della identificazione del donatore al trattamento. Il riscontro può avvenire da parte di una qualunque delle strutture coinvolte nel processo.

In materia di riproduzione assistita si considera evento avverso grave anche ogni tipo di errore d'identificazione o di confusione di gameti o embrioni.

2. Responsabilità dei Centri di PMA

2.1. Procedure

I Centri devono fornire le istruzioni per la notifica degli eventi e reazioni avverse gravi a tutte le strutture che intervengono nelle singole fasi del processo.



Ogni struttura deve avere procedure scritte per ottemperare questo requisito.

Il Centro di PMA deve avere procedure per la comunicazione all'autorità regionale e Centro Nazionale Trapianti, che a sua volta deve trasmetterla all'Istituto Superiore di Sanità - Registro PMA di ogni reazione/evento avverso grave, comprese tutte le informazioni disponibili pertinenti e le conclusioni dell'indagine volta ad accertarne le cause e l'esito.

Ogni Centro deve avere una procedura scritta, rapida e verificabile, che consenta il ritiro dalla distribuzione di qualsiasi prodotto che possa essere connesso con evento/reazioni avversi gravi.

2.2. Notifica

I Centri devono notificare immediatamente qualsiasi evento/reazione avverso all'autorità regionale e al CNT, che a sua volta deve trasmetterli e all'ISS - Registro PMA. Devono essere notificati i provvedimenti adottati per quanto riguarda altri embrioni o cellule interessati, distribuiti per trattamento.

La notifica deve avvenire immediatamente anche se l'implicazione degli embrioni o cellule nella reazione è solo sospetta, così come nel caso in cui vi sia solo l'ipotesi di un rischio legato all'evento rilevato.

2.3. Azioni

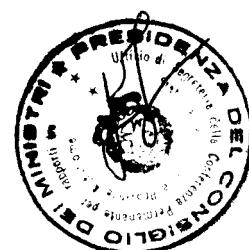
I Centri devono intraprendere una indagine per evidenziarne la causa e le implicazioni di eventi/reazioni avverse gravi di cui ha avuto informazione.

Le conclusioni dell'indagine dovranno essere trasmesse al CNT, che a sua volta deve trasmetterli all'ISS - Registro PMA non appena disponibili.

I Centri di PMA, in apposito registro, devono preparare e tenere una relazione scritta sulle ricerche in merito alle reazioni avverse, incluso le conclusioni, il follow-up e le azioni correttive intraprese.

3. Modulistica

I Centri devono inviare tutte le informazioni pertinenti disponibili ed i provvedimenti adottati all'autorità regionale e al CNT, che a sua volta deve trasmetterli all'ISS - Registro PMA, tramite le schede in Allegato I o II, e successivamente la conclusione delle indagine mediante l'All III o IV.



Allegato I**NOTIFICA DI REAZIONI AVVERSE GRAVI****Notifica rapida di presunte reazioni avverse gravi**

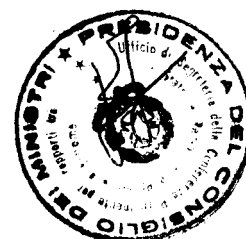
Centro di PMA	
Identificazione della notifica	
Data di notifica (anno/mese/giorno)	
Soggetto coinvolto (ricevente o donatore)	
Data e luogo di prelievo(se il soggetto che ha subito reazione è il donatore) o di trattamento (anno/mese/giorno)	
Numero unico d'identificazione della donazione	
Data della presunta reazione avversa grave (anno/mese/giorno)	
Sono coinvolti nella presunta reazione avversa grave Cellule: embrione:	
Tipo di presunta/e reazione/i avversa/e grave/i	



Allegato II

NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI GRAVI
Notifica rapida di presunti eventi avversi gravi

Centro di PMA				
Identificazione della notifica				
Data di notifica (anno/mese/giorno)				
Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno)				
Evento avverso grave che potrebbe avere effetti sulla qualità e la sicurezza di embrioni o cellule a causa di uno scostamento relativo a:	Specificare			
	Difetto di cellule	Guasto delle attrezzature	Errore umano	Altro (specificare)
Prelievo				
Controllo				
Trasporto				
Lavorazione				
Stoccaggio				
Distribuzione				
Materiali				
Altro (specificare)				



Allegato III

**Conclusioni dell'indagine
sulle reazioni avverse gravi**

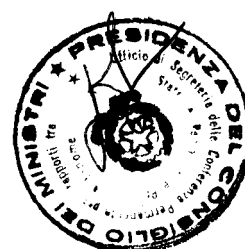
Centro di PMA	
Identificazione della notifica	
Data di conferma (anno/mese/giorno)	
Data della reazione avversa grave (anno/mese/giorno)	
Numero unico d'identificazione della donazione	
Conferma della reazione avversa grave (sì/no)	
Modifica del tipo di reazione avversa grave (sì/no) In caso affermativo, <i>specificare</i>	
Esito clinico (se conosciuto)	
– Ristabilimento completo – Postumi lievi – Postumi gravi – Decesso	
Esito dell'indagine e conclusioni finali	
Raccomandazioni di interventi preventivi e correttivi	



Allegato IV

Conclusioni dell'indagine sugli eventi avversi gravi

Centro di PMA	
Identificazione della notifica	
Data di conferma (anno/mese/giorno)	
Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno)	
Analisi delle cause di fondo (in dettaglio)	
Provvedimenti correttivi adottati (in dettaglio)	





CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME
14/109/CR02/C7SAN

DOCUMENTO SULLE PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA FECONDAZIONE ETEROLOGA A SEGUITO DELLA SENTENZA DELLA CORTE COSTITUZIONALE NR. 162/2014

PREMESSA

La Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, riunita in seduta straordinaria in data odierna, ha esaminato il testo del documento elaborato dalla Commissione Salute a seguito del lavoro istruttorio condotto dallo specifico gruppo tecnico scientifico di esperti sulla Procreazione Medicalmente Assistita (di seguito PMA).

Preliminarmente le Regioni e PP.AA. sottolineano che hanno preso atto della sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014, n. 162, depositata il 10 giugno 2014 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 18 giugno 2014, che ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del divieto di fecondazione eterologa contenuto nell'articolo 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), che ha innescato riflessioni e ipotesi normative in merito all'applicazione di questa metodica sia a livello ministeriale, che regionale e di società scientifiche.

Considerato che il Governo ha ritenuto di non intervenire con un proprio provvedimento normativo in una materia così delicata per le sue implicazioni etiche lasciando tale competenza al Parlamento, le Regioni e PP.AA. hanno condiviso la responsabilità di fornire indirizzi operativi ed indicazioni cliniche omogenee al fine di rendere immediatamente esigibile un diritto costituzionalmente garantito su tutto il territorio nazionale, dimostrando capacità di *governance* nazionale.

È stato pertanto concordato di definire, in attesa che il Parlamento legiferi in materia, un accordo interregionale che verrà recepito dalle singole Regioni e PP.AA., il quale avrà valenza transitoria, ma che permetterà comunque alle coppie che ne faranno richiesta di poter accedere alla fecondazione eterologa.

Gli indirizzi operativi e le indicazioni cliniche contenute nel presente documento si dovranno applicare alle strutture pubbliche, a quelle accreditate nonché a quelle private non accreditate.

Le Regioni e le PP.AA. considerano che omologa ed eterologa, alla luce della sentenza della Corte Costituzionale, risultano entrambe modalità di PMA riconosciute LEA, anche sulla scorta del parere favorevole espresso in sede di Conferenza Stato – Regioni del 29 aprile 2004 sul riparto delle risorse destinate a favorire l'accesso alle tecniche di PMA, previsto dall'art. 18 della Legge 40/2004.

Ai fini del riconoscimento economico, le Regioni e le PP.AA. evidenziano la necessità di inserire nel DPCM di adeguamento dei LEA, così come definito nel Patto per la Salute 2014-2016, la PMA omologa ed eterologa.

PRESO ATTO della nota dell'8 Agosto 2014 del Ministro della Salute ai Capigruppo Parlamentari con la quale il Ministro sottolinea i cardini principali, che sono condivisi dalle Regioni, sui quali dovrebbe basarsi la organizzazione delle procedura di PMA da donazione, che sono:

- Il recepimento di parte della direttiva 2006/17/CE;
- L'istituzione di un registro nazionale per la tracciabilità donatore-nato;
- La regola della gratuità e volontarietà della donazione di cellule riproduttive;
- Il principio di anonimato del donatore e la sua deroga esclusivamente per esigenze di salute del nato;
- L'introduzione di un limite massimo alle nascite da un medesimo donatore;
- L'introduzione di un limite minimo e massimo di età per i donatori;
- L'introduzione immediata della fecondazione eterologa nei LEA, con relativa copertura finanziaria.

CONSIDERATO che la procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo richiede, rispetto a quella di tipo omologo, un'attività specifica consistente nella selezione dei donatori di gameti, secondo criteri di sicurezza e al fine di garantire la tutela della salute, la regolamentazione tecnica dovrebbe in particolar modo dettagliare:

- I criteri di selezione dei donatori e dei riceventi;
- La precisazione degli esami infettivologici e genetici da effettuare;
- Le regole sull'anonimato dei donatori;
- Il numero di donazioni che sarà possibile effettuare da parte di un donatore/donatrice;
- La tenuta della tracciabilità delle donazioni e degli eventi avversi;
- I criteri che i soggetti interessati dovranno seguire per l'esecuzione della metodica.

La Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, al fine di rendere omogeneo a livello nazionale l'accesso alle procedure eterologhe, ha concordato i seguenti indirizzi operativi per le Regioni e le Province Autonome, che saranno recepiti con delibera di giunta regionale o con specifico provvedimento regionale.

Sulla scorta della sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014, n. 162, con i presenti indirizzi operativi si stabiliscono le disposizioni per consentire l'avvio delle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, comprese quelle che

impiegano gameti maschili e femminili entrambi donati da soggetti diversi dai componenti della coppia ricevente, garantendo la sicurezza e la tutela della salute di tutti i soggetti coinvolti.

La donazione di cellule riproduttive da utilizzare nell'ambito delle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo è atto volontario, altruista, gratuito, interessato solo al "bene della salute riproduttiva" di un'altra coppia. Non potrà esistere una retribuzione economica per i donatori/donatrici, né potrà essere richiesto alla ricevente contributo alcuno per i gameti ricevuti. Non si escludono forme di incentivazione alla donazione di cellule riproduttive in analogia con quanto previsto per donazione di altre cellule, organi o tessuti. Ai donatori con rapporto di lavoro dipendente, ovvero interessati dalle tipologie contrattuali di cui al decreto legislativo 10 settembre 2003, n. 276, e successive modificazioni, possono essere applicate le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali e di trapianto di midollo. L'importazione e l'esportazione di gameti sono consentite, rispettivamente, solo da e verso istituti di tessuti accreditati/autorizzati ai sensi della normativa europea vigente in materia. Si rinvia a quanto disposto dal Decreto Min. Salute del 10 ottobre 2012 attuativo dell'art 9 DLgs 191/07. Inoltre, il procedimento di selezione dei donatori e gli accertamenti di screening devono essere conformi al presente documento.

Centri autorizzati alla pratica della fecondazione eterologa

La normativa europea identifica i Centri di PMA come Istituti dei Tessuti e non individua ulteriori requisiti per i centri che praticino PMA eterologa rispetto ai requisiti necessari alla pratica omologa, perciò solo i centri PMA, conformi alle normative regionali in materia di autorizzazione/accreditamento, risultano parimenti idonei ad effettuare procedure di PMA anche eterologa compresa la fase di selezione dei donatori/donatrici, il recupero e la crioconservazione dei gameti. I trattamenti clinici di fecondazione eterologa ed i corrispondenti risultati dovranno essere comunicati annualmente in forma aggregata (in attesa di appositi approfondimenti da parte del Garante della Privacy) al Registro Nazionale PMA, analogamente a quanto obbligatorio per i trattamenti omologhi.

Requisiti soggettivi delle coppie di pazienti che possono usufruire della donazione di gameti

La metodica di PMA eterologa è eseguibile unicamente qualora sia accertata e certificata una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità. Possono far ricorso alla PMA di tipo eterologo coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi (art 5, legge 40 /2004). Deve ritenersi applicabile anche per la PMA eterologa il limite di età indicato nella previsione contenuta nell'art. 4 L. 40/04 secondo la quale può ricorrere alla tecnica la donna "in età potenzialmente fertile" e comunque in buona salute per affrontare una gravidanza. su suggerimento delle Società Scientifiche, si sconsiglia comunque la pratica eterologa su donne di età >50 anni per l'alta incidenza di complicanze ostetriche. Per la donazione di gameti maschili è comunque rilevante allo stesso modo l'età della partner, con le stesse limitazioni.

Indicazioni cliniche alla fecondazione eterologa

Devono essere certificate dal medico del centro su certificato di accesso alle tecniche PMA e sono sottoelencate.

a) femminili: le indicazioni sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata in cui la donna non possa disporre di propri ovociti validi:

- Donne con ipogonadismo ipergonadotropo;
- Donne in avanzata età riproduttiva ma comunque in età potenzialmente fertile;
- Donne con ridotta riserva ovarica dopo fallimento di fecondazione omologa;
- Donne che sanno di essere affette o portatrici di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato;
- Donne con ovociti e/o embrioni di scarsa qualità o ripetuti tentativi di concepimento falliti tramite tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
- Donne con fattore iatrogeno di infertilità.

b) maschili: le indicazioni alla donazione sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata che determinano l'indisponibilità di spermatozoi utilizzabili.

- Partner maschile con dimostrata infertilità da fattore maschile severo (cioè, azoospermia e oligoastenoteratozoospermia severa o mancata fertilizzazione dopo iniezione intracitoplasmatica di sperma [ICSI]).
- Partner maschile con disfunzione eiaculatoria incurabile.
- Uomini che sanno di essere affetti o portatori di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato.
- Partner maschile con una infezione sessualmente trasmissibile che non può essere eliminata.
- Uomini con fattore iatrogeno di infertilità.
- La partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo.

Selezione dei donatori

La donazione di gameti è consentita ai soggetti di sesso maschile di età non inferiore ai 18 anni e non superiore ai 40 anni, e ai soggetti di sesso femminile di età non inferiore ai 20 anni e non superiore ai 35 anni.

Donatori di gameti maschili

Sono candidabili i seguenti soggetti

1. quelli che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti e non si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;

2. quelli che si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
3. quelli che hanno congelato gameti in passato e non volendo utilizzarli decidono di donarli.

N.B. I gameti dei candidati donatori che rientrano nei punti 2 e 3 potranno essere utilizzati qualora gli stessi rientrino nei criteri generali di selezione dei donatori, inclusi i risultati delle indagini infettivo logiche, genetiche e psicologiche.

Selezione

- La selezione di un donatore dovrebbe essere effettuata da un team composto da endocrinologo/urologo con competenze andrologiche e biologo, con possibilità di consulenza da parte di un genetista ed uno psicologo, sotto la supervisione del Responsabile del Centro.
- I criteri principali nella scelta di un donatore sono il buono stato di salute e l'assenza di anomalie genetiche note all'interno della famiglia (questo deve essere definito attraverso una accurata anamnesi genetica anche mediante un questionario validato da genetisti). Il donatore deve essere in grado di fornire notizie circa lo stato di salute di entrambi i genitori biologici (non deve essere adottato, né concepito a sua volta da donatore di gameti, né figlio di padre/madre non noto);
- Il donatore deve essere in grado di intendere e di volere, in buone condizioni di salute psico-fisica e non presentare nell'anamnesi elementi che indirizzino verso malattie ereditarie e familiari.
- La valutazione dei donatori dovrebbe anche affrontare l'esistenza di potenziali motivi finanziari o emotivi che possono condizionare la donazione.
- La selezione dei donatori con fertilità provata è cosa auspicabile ma non obbligatoria.
- E' raccomandabile una valutazione e consulenza psicologica, per tutti i donatori di seme. La valutazione dovrebbe includere un colloquio clinico e, se necessario, test psicologici.
- Nessun proprietario, operatore, direttore del laboratorio o dipendente del centro che esegue l'inseminazione può essere utilizzato come donatore.
- Né il medico del paziente né l'esecutore dell'inseminazione può essere donatore del seme.
- Sono esclusi dalla donazione uomini che abbiano esposizione professionale ad alto rischio per tossicità riproduttiva (radiazioni o sostanze chimiche)
- Sono esclusi dalla possibilità di donare gameti i pazienti che abbiano effettuato e concluso trattamenti con chemioterapici o radioterapia da meno di due anni

Test e screening per controllo dei donatori

Test del seme

Si consiglia di analizzare più di un campione seminale (ciascuno dopo un'astinenza di 2 - 5 giorni) prima di procedere con una più approfondita valutazione del candidato donatore.

Il campione deve essere esaminato entro 1-2 ore dopo l'eiaculazione in un contenitore sterile. I criteri utilizzati per giudicare la normalità del campione possono variare tra i laboratori. Ci sono standard non uniformemente accettati, ma, in generale, possono essere applicati i criteri minimi per definire normale il campione di seme. Si dovrebbero utilizzare solo campioni seminali con valori al di sopra del 50% centile dei valori di riferimento del WHO (linee guida internazionali) per quanto riguarda concentrazione e motilità progressiva.

Test di crioconservazione/scongelo: Il recupero dopo scongelamento deve fornire una percentuale di spermatozoi dotati di motilità rettilinea > 50% di quello del seme pre-crioconservazione.

Valutazione genetica

Devono essere eseguiti in tutti i donatori il cariotipo e il test per rilevare lo stato di portatore di fibrosi cistica ed eventualmente l'elettroforesi emoglobina per la ricerca delle emoglobine patologiche in base al risultato dell'emocromo (MCV ridotto). Eventuali approfondimenti genetici saranno considerati sulla base del risultato della valutazione genetica anamnestica.

Storia medica e valutazione clinica

I donatori devono essere sani e con anamnesi negativa per malattie ereditarie.

Deve essere raccolta accuratamente la storia personale e sessuale per escludere donatori ad alto rischio per HIV, malattie sessualmente trasmissibili, o altre infezioni trasmissibili attraverso la donazione di gameti. Il donatore deve essere sottoposto ad una accurata visita medica.

Analisi di laboratorio

Non esiste un metodo per garantire in maniera assoluta che nessun agente infettivo possa essere trasmesso con l'inseminazione con donazione di seme. Comunque le seguenti linee guida, combinate con un'adeguata anamnesi e l'esclusione di soggetti ad alto rischio per HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili, possono significativamente ridurre tali rischi. Si richiede che vengano eseguiti i seguenti test, conformemente all'allegato II, punto 1.1 del Dlgs 16/2010, utilizzando metodi appropriati, allo scopo di determinare l'ammissibilità dei donatori. I risultati negativi devono essere documentati prima dell'uso di spermatozoi del donatore (I centri che utilizzano spermatozoi procurandoseli da una banca o da altro centro PMA, devono possedere la documentazione degli esami eseguiti)

- HBsAg o HBV-NAT, HBs Ab, HBcAb IgG e IgM ,
- Ab anti HCVAb o HCV-NAT

- HIV 1/2 ab (IV generazione) o HIV-NAT
- Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM
- TPHA-VDRL
- HTLV I e II (L'esame degli anticorpi HTLV va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta prevalenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree).

I campioni di sangue vanno prelevati al momento di ogni singola donazione, se eseguite a distanza superiore di 90 giorni.

Le donazioni di gameti sono messe in quarantena per almeno 180 giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. In caso di conferma della negatività degli esami il campione potrà essere utilizzato. Fa eccezione il caso in cui il campione di sangue prelevato al momento della donazione venga sottoposto a test con tecnica di amplificazione nucleica (NAT) per HIV, HBV, e HCV, purchè eseguita il più possibile vicino alla donazione; in tal caso i gameti possono essere utilizzati senza attendere il periodo di quarantena. I risultati di queste indagini devono essere disponibili prima dell'utilizzo dei gameti.

Oltre agli esami sierologici i donatori di gameti maschili dovranno essere sottoposti a :

- Spermicoltura, urinocoltura, ricerca di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis nel liquido seminale o nelle urine o nel tampone uretrale/urine primo mitto.
- Gruppo sanguigno e fattore Rh
- Analisi chimico-cliniche di base (emocromo, glicemia, creatinina, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, G6PDH).

Gestione dei risultati di laboratorio

La positività ai test eseguiti dovrebbe essere verificata prima di notificarla al potenziale donatore. Se la positività venisse confermata, l'individuo dovrebbe essere indirizzato ad una appropriata consulenza e work up clinico.

Risultati falsi positivi per la sifilide ottenuti utilizzando saggi non treponemici e che si confermano negativi con saggi treponemici risultano idonei per la donazione.

È opportuno che il partner, in ogni coppia che richiede inseminazione con seme donato, sia sottoposto ad una valutazione clinica appropriata e a test infettivologici allo scopo di risolvere eventuali problemi medico/legali che potrebbero sorgere qualora il partner sierconverta durante o dopo l'inseminazione.

Donatrici di gameti femminili

La donazione degli ovociti richiede stimolazione ovarica con monitoraggio e recupero degli ovociti. Comporta quindi, a differenza della donazione di gameti maschili, considerevoli disagio e rischi per la donatrice.

Sono candidabili i seguenti soggetti

1. Donne che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti e non si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
2. Donne che si stanno sottoponendo ad un trattamento di fecondazione assistita a loro volta;
3. Donne che hanno congelato gameti in passato e non volendo utilizzarli decidono di donarli.

N.B. I gameti dei candidati donatori che rientrano nei punti 2 e 3 potranno essere utilizzati qualora gli stessi rientrino nei criteri generali di selezione dei donatori, inclusi i risultati delle indagini infettivo logiche, genetiche e psicologiche.

Selezione

È fortemente raccomandato per la donatrice degli ovociti e per il suo partner (se esistente) una valutazione e consulenza psicologica fornita da un professionista qualificato.

- La selezione di una donatrice dovrebbe essere effettuata da un team composto da ginecologo e biologo con possibilità di consulenza da parte di un genetista ed uno psicologo, sotto la supervisione del Responsabile del Centro.
- I criteri principali nella scelta di una donatrice sono il buono stato di salute e l'assenza di anomalie genetiche note all'interno della famiglia (questo deve essere definito attraverso una accurata anamnesi genetica anche mediante un questionario validato da genetisti). La donatrice deve essere in grado di fornire notizie circa lo stato di salute di entrambi i genitori biologici (non deve essere adottato, né concepito a sua volta da donatore di gameti, né figlio di padre/madre non noto);
- La donatrice deve essere in grado di intendere e di volere, in buone condizioni di salute psico-fisica e non presentare nell'anamnesi elementi che indirizzino verso malattie ereditarie e familiari.
- La valutazione delle donatrici dovrebbe anche affrontare l'esistenza di potenziali motivi finanziari o emotivi che possono obbligare alla donazione.
- Nessuna proprietaria, operatrice, direttrice del laboratorio o dipendente del centro dove si esegue lo screening per la donazione di ovociti può essere la donatrice degli ovociti.
- Né il medico del paziente né l'esecutore dell'inseminazione può essere donatore di ovociti.
- Sono escluse dalla donazione donne che abbiano esposizione professionale ad alto rischio per tossicità riproduttiva (radiazioni o sostanze chimiche)
- Sono escluse dalla possibilità di donare gameti le pazienti che abbiano effettuato e concluso trattamenti con chemioterapici o radioterapia da meno di due anni

Tests e screening per controllo delle donatrici di ovociti

Valutazione genetica

Devono essere eseguiti in tutte le donatrici il cariotipo e il test per rilevare lo stato di portatore di fibrosi cistica ed eventualmente l'elettroforesi emoglobina per la ricerca delle emoglobine patologiche in base al risultato dell'emocromo (MCV ridotto). Eventuali approfondimenti genetici saranno considerati sulla base del risultato della valutazione genetica anamnestica.

Storia medica e valutazione clinica

Le donatrici devono essere sane e con anamnesi negativa per malattie ereditarie. La potenziale donatrice dovrà presentare delle caratteristiche cliniche (ormonali ed ecografiche) compatibili con una donazione di ovociti adeguata, avere cicli mestruali regolari con assenza di patologia ovarica ed endocrinologica.

Deve essere raccolta accuratamente la storia personale e sessuale per escludere donatori ad alto rischio per HIV, malattie sessualmente trasmissibili, o altre infezioni trasmissibili attraverso la donazione di gameti. La donatrice deve essere sottoposta ad una accurata visita medica.

Analisi di laboratorio

Non esiste un metodo per garantire in maniera assoluta che nessun agente infettivo possa essere trasmesso attraverso la donazione di ovociti. Comunque le seguenti linee guida, combinate con un adeguata anamnesi e l'esclusione di soggetti ad alto rischio per HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili, possono significativamente ridurre tali rischi. Si richiede che vengano eseguiti i seguenti test, conformemente all'allegato II, punto 1.1 del Dlgs 16/2010, utilizzando metodi appropriati, allo scopo di determinare l'ammissibilità delle donatrici, e che i risultati negativi siano documentati prima dell'uso degli ovociti della donatrice. (I centri che utilizzano ovociti procurandoseli da altro centro PMA, devono possedere la documentazione degli esami eseguiti)

- HBsAg o HBV-NAT, HBs Ab, HBcAb IgG e IgM ,
- Ab anti HCVAb o HCV-NAT
- HIV 1/2 ab (IV generazione) o HIV-NAT
- Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM
- TPHA-VDRL
- HTLV I e II (L'esame degli anticorpi HTLV va effettuato su donatrici che vivono in aree ad alta prevalenza o ne sono originarie o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree).

I campioni di sangue vanno prelevati al momento di ogni singola donazione.

Quarantena degli ovociti: il congelamento degli ovociti non può essere eseguito in modo standardizzato; pertanto, la messa in quarantena degli ovociti non consente risultati di sopravvivenza e di gravidanza sovrapponibili all'utilizzo di ovociti freschi in modo

standardizzato. In caso di utilizzo di ovociti freschi va effettuato sempre uno screening con esami virologici in PCR Real Time (NAT per HIV, HBV, e HCV). Resta comunque necessario effettuare i test sierologici previsti.

Nel caso di ovociti crioconservati, le donazioni sono messe in quarantena per almeno 180 giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. In caso di conferma della negatività degli esami il campione potrà essere utilizzato. I risultati di queste indagini devono essere disponibili prima dell'utilizzo dei gameti.

Oltre agli esami sierologici le donatrici di ovociti dovranno essere sottoposte ai seguenti esami:

- Gruppo sanguigno e fattore Rh
- Analisi chimico-cliniche di base (emocromo, glicemia, creatinina, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, G6PDH).
- Tampone vaginale e cervicale con ricerca di *Neisseria Gonorrhoeae*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Chlamydia Trachomatis*.

Inoltre sono consigliabili un PAP-test o HPV-test ed un'ecografia mammaria eseguiti nell'ultimo anno.

Gestione dei risultati di laboratorio

La positività ai test eseguiti dovrebbe essere verificata prima di notificarla alla potenziale donatrice. Se la positività venisse confermata, l'individuo dovrebbe essere indirizzato ad una appropriata consulenza e work up clinico.

Risultati falsi positivi per la sifilide ottenuti utilizzando saggi non treponemici e che si confermano negativi con saggi treponemici risultano idonei per la donazione.

Scelta delle caratteristiche fenotipiche del donatore

Non è possibile per i pazienti scegliere particolari caratteristiche fenotipiche del donatore, al fine di evitare illegittime selezioni eugenetiche. In considerazione del fatto che la fecondazione eterologa si pone per la coppia come un progetto riproduttivo di genitorialità per mezzo dell'ottenimento di una gravidanza, il centro deve ragionevolmente assicurare la compatibilità delle principali caratteristiche fenotipiche del donatore con quelle della coppia ricevente.

Anonimato dei donatori e tutela della riservatezza

Ferma restando la regola di anonimato di cui all'articolo 14 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e successive modificazioni, la donazione deve essere anonima (cioè non deve essere possibile per il donatore risalire alla coppia ricevente e viceversa). I dati clinici del donatore/donatrice potranno essere resi noti al personale sanitario solo in casi straordinari, dietro specifica richiesta e con procedure istituzionalizzate, per eventuali problemi medici della prole, ma in nessun caso alla coppia ricevente. L'accessibilità alla informazione sarà gestita informaticamente con il controllo di tracciabilità. I donatori/donatrici non hanno diritto di conoscere l'identità del soggetto nato per mezzo di queste tecniche e il nato non potrà conoscere l'identità del donatore/donatrice.

Eventuali modifiche introdotte alla disciplina dell'anonimato della donazione successivamente alla applicazione del presente documento dovranno comunque garantire l'anonimato ai donatori che hanno donato prima dell'entrata in vigore della nuova disciplina. Le persone che partecipano a programmi di donazione dovrebbero essere certi che la loro riservatezza sarà rispettata.

Consenso informato per donatori/donatrici

È essenziale per il/la donatore/donatrice firmare un consenso informato, che dovrebbe includere un fermo diniego di non avere nessun conosciuto fattore di rischio per malattie sessualmente trasmissibili e malattie genetiche. È necessario che il/la donatore/donatrice riconosca nel consenso informato la sua responsabilità di notificare al programma di donazione eventuali cambiamenti nel suo stato di salute o di fattori di rischio. Il/la donatore/donatrice deve anche specificare se accetta che i suoi gameti vengano utilizzati anche a scopo di ricerca, se non più utilizzabili per ulteriori donazioni.

Ai fini della manifestazione del consenso informato, e fermo restando quanto previsto dall'articolo 6 della legge 19 febbraio 2004, n. 40, e dall'articolo 13 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e successive modificazioni, al donatore deve essere data comunicazione della possibilità di essere contattato nei casi e con le modalità descritte nel capitolo "Anonimato dei donatori e tutela della riservatezza" e deve darne apposito consenso.

Il consenso informato dovrà riportare che, sulla base dell'art. 9 comma 3 della Legge 40/2004, il donatore di gameti non acquisisce alcuna relazione giuridica parentale con il nato e non può far valere nei suoi confronti alcun diritto né essere titolare di obblighi.

Tutte le donatrici di ovociti devono essere informate esplicitamente dei rischi e degli effetti collaterali connessi con la stimolazione ovarica e recupero degli ovociti; questa consulenza deve essere documentata nel consenso medico informato.

I donatori devono essere liberi di revocare, in qualsiasi momento e senza alcuna spesa o pretesa economica, da parte del Centro di PMA che ha effettuato la raccolta e/o di quello che intendeva utilizzare i gameti, il consenso prestato per l'ulteriore impiego dei loro gameti.

Consenso informato della coppia che riceve la donazione

Oltre a tutte le informazioni previste per le analoghe tecniche di primo e secondo livello di PMA, per tutti gli aspetti sovrapponibili delle tecniche omologhe ed eterologhe, e per le implicazioni legali della esecuzione delle tecniche stesse in ordine al ritiro del consenso informato e al riconoscimento della maternità e paternità del nato, la coppia ricevente le cellule riproduttive deve essere compiutamente informata sulla circostanza che risulta impossibile diagnosticare e valutare tutte le patologie genetiche di cui risultassero eventualmente affetti il donatore/donatrice con ogni effetto consequenziale in relazione alla eventuale imputazione della responsabilità. La coppia deve essere a conoscenza che il rischio di malattie e anomalie congenite nella prole risulta sovrapponibile a quello della popolazione generale. Particolare attenzione andrà posta agli aspetti psicologici, etici e sociali.

Numero di donazioni

Le cellule riproduttive di un medesimo donatore non potranno determinare più di dieci nascite. Tale limite può essere derogato esclusivamente nei casi in cui una coppia, che abbia già avuto un figlio tramite procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, intenda sottoporsi nuovamente a tale pratica utilizzando le cellule riproduttive del medesimo donatore. Il Centro PMA che utilizza i gameti dei donatori/donatrici deve registrare i dati della gravidanza ottenuta (positività beta-HCG, gravidanza clinica in evoluzione), la successiva nascita, eventuali aborti ed eventuali malformazioni del neonato. Qualora la gravidanza non dovesse portare alla nascita di un feto vivo, la procedura non va considerata tra le dieci nascite consentite.

Tracciabilità ed eventi avversi

I centri PMA garantiscono la tracciabilità del percorso delle cellule riproduttive dalla donazione all'eventuale nascita. Si applicano tutte le disposizioni vigenti in materia di donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule umani.

I centri devono assicurare il mantenimento del livello più alto possibile di sicurezza nella manipolazione e nella conservazione dei gameti. La regolamentazione e le procedure di manipolazione e di conservazione dei gameti sono definite dalla normativa attualmente in vigore. Devono essere applicate nel laboratorio le appropriate procedure per il controllo di qualità.

I gameti devono essere raccolti presso il Centro che esegue la crioconservazione. Il centro PMA che pratica l'eterologa deve avere un archivio dedicato (cartaceo ed elettronico) dove verranno conservate le cartelle cliniche dei donatori e accessibile solo da personale sanitario autorizzato. Solo su motivata richiesta dell'Autorità Giudiziaria o dell'autorità di controllo (Regione/CNT), il Responsabile dell'Istituto di tessuti potrà fornire i dati utili per risalire al donatore. I records relativi a ciascun donatore (di screening e i risultati dei test) devono essere mantenuti per almeno 30 anni dall'utilizzo.

Nelle more della istituzione di un archivio centralizzato delle donazioni di gameti, che consenta di rilevare eventuali plurime donazioni dello stesso donatore in diverse sedi e di tenere sotto controllo il numero delle nascite ottenute, in modo che non superi quanto consentito, ed in attesa della normativa comunitaria prevista per il 2015 sulla codifica delle singole donazioni, in via transitoria è previsto che il donatore/donatrice deve mettere a disposizione di un solo centro i propri gameti e di tale prassi deve essere informato prima della donazione. Al fine di evitare che uno stesso donatore si rivolga a più banche, il donatore/donatrice deve dichiarare, sotto la propria responsabilità, di non aver effettuato donazioni in altri centri. Sarà quindi compito del Centro stesso registrare le gravidanze ottenute con gameti del donatore in modo che non superino il numero consentito.

L'esito clinico di ogni ciclo di inseminazione deve essere registrato così come la segnalazione di qualsiasi evento avverso comprese le malattie ereditarie identificate in fase pre-natale o post-natale. Nel caso in cui una malattia ereditaria precedentemente non identificata si diagnostichi in un bambino nato da donazione anonima, il donatore e il ricevente dovrebbero essere testati e ulteriori campioni del donatore non dovrebbero essere

donati. Se il donatore è risultato essere il portatore della malattia ereditaria, tutti i destinatari dei gameti donati devono essere messi al corrente. Devono essere conservati records dei donatori come fonte di dati medici per qualsiasi nato (obbligo di comunicazione al CNT e al Registro PMA di evento avverso).

Fattibilità e aspetti finanziari della fecondazione omologa ed eterologa

La Conferenza delle Regioni e delle province autonome ha sottolineato l'urgente necessità dell'inserimento nei LEA delle tecniche di PMA omologa e di quella eterologa.

Inoltre, ha ritenuto necessario che per la PMA eterologa le strutture pubbliche e quelle accreditate siano pronte ad effettuare queste metodiche, attraverso una quantificazione economica omogenea tra le Regioni e Province Autonome mediante il riconoscimento delle prestazioni delle attività svolte da parte del SSN.

Per quanto riguarda i cicli di omologa, si propongono dei criteri di accesso a carico del SSN, che comprendono l'età della donna (fino al compimento del 43 anno) ed il numero di cicli che possono essere effettuati nelle strutture sanitarie pubbliche (massimo 3), e propone gli stessi criteri d'accesso anche per la PMA eterologa.

Molte Regioni hanno già recepito queste indicazioni nelle rispettive autonomie.

Per una puntuale analisi dei costi della PMA eterologa da utilizzare anche in questa fase transitoria, così come è stato per le tecniche di PMA omologa, è stato condiviso di coinvolgere in tempi ristretti esperti della materia per analizzare nel complesso tutti gli aspetti.

La possibilità di inserire anche la PMA eterologa nei LEA dovrebbe considerare i seguenti passaggi:

1. Valutazioni cliniche dei donatori
2. Indagini di screening per la selezione dei donatori
3. Test del seme e crioconservazione dei gameti
4. Eventuale rimborso per giornate di lavoro perdute dei/delle donatori/donatrici
5. Indagini cliniche e di screening nei riceventi e nei loro partner
6. Impiego farmacologico per l'induzione dell'ovulazione
7. Preparazione al transfer per la donna ricevente
8. Monitoraggio ecografico dell'ovulazione e prelievo degli ovociti.

La valutazione economica delle tecniche di fecondazione eterologa da questa fase in poi si identifica con le tecniche di PMA omologhe.

Roma, 4 settembre 2014