

Filippo Maria Ubaldi

Ostetrico Ginecologo

Esperto in Medicina della Riproduzione Umana

Idoneità Nazionale a Professore Universitario di I fascia

Direttore dei Centri GENERA di Medicina della Riproduzione

***Audizione informale nell'ambito dei disegni di legge nn. 1630  
e connessi (Procreazione Medicalmente Assistita)***

Aula della Commissione Igiene e Sanità

8 Marzo 2017

# Agenda

- ❑ Overview della PMA in Italia e dei suoi aspetti clinico-scientifici salienti
- ❑ Analisi del DdL 1630 del 24 settembre 2014

# Infertilità e diritto alla PMA in Europa

La risoluzione del Parlamento Europeo 21 febbraio 2008 sul futuro demografico dell'Europa invita al punto 26 tutti gli Stati membri a garantire il diritto alle coppie all'accesso ai trattamenti contro l'infertilità

## **Definizione infertilità (OMS, 2016)**

*“una patologia caratterizzata dalla incapacità di generare una gravidanza dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti o dovuta una incapacità riproduttiva del singolo o del/della partner”\**

*Gli interventi per la fertilità possono essere iniziati dopo meno di 12 mesi in base all'età della donna, alla condizione medica e ai dati clinici e diagnostici.*

**\* Infertilità è una patologia che genera disabilità (OMS, 2010)**

**Infertilità è una patologia che genera disabilità**

**Una legge dovrebbe quindi garantire  
innanzi tutto l'accessibilità alle tecniche  
di PMA per tutte le persone**

**La PMA cura una PATOLOGIA  
riconosciuta dall' OMS**

# Registro Italiano PMA (ISS)

## TECNICHE SOLO DI SECONDO E TERZO LIVELLO SENZA DONAZIONE DI GAMETI - 2014



- **200 centri di PMA** attivi nel 2014;
- **55.654 coppie** trattate con **tecniche di II e III livello**;
- **66.845 cicli di trattamento iniziati**;
- **13.555 gravidanze ottenute**;
- **12.109 gravidanze monitorate** (le informazioni su 1.446 gravidanze, cioè 10,7% sono state perse al follow-up);
- **9.203 parti ottenuti**;
- **10.976 bambini nati vivi** che rappresentano il 2,2% del totale dei nati in Italia nel 2014.

L'indicatore di attività della PMA, che misura l'offerta di cicli totali di trattamenti di PMA per milione di abitanti, nel 2014 è pari a 1.102

Il dato italiano è minore rispetto alla media europea che è pari a 1.269 cicli (ultimo dato disponibile, relativo al 2011).

# Bambini nati in Italia da tutte le tecniche PMA

## **Bambini nati, anno 2014**

Tecniche di I livello: 1.682

Tecniche di II e III livello (fresco): 10.976

Tecniche di II e III livello (congelato) 2.128

Tecniche eterologhe (90% ovo-donazione): circa 9.000-10.000 trattamenti  
circa 4000 bambini nati

## **Tutte le tecniche di PMA:**

18.736 che rappresentano 3,7% dei bambini nati in Italia nel 2014

## **1 bambino su 25-30 nasce dopo tecniche di PMA in Italia**

Accesso alla PMA **deve essere favorito** (e non ostacolato) mediante inserimento reale delle tecniche consentite nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)



# Autonomia e responsabilità del medico

*Sentenza Corte Costituzionale n.151 del 2009*

“... la giurisprudenza costituzionale ha ripetutamente posto l'accento sui limiti che alla discrezionalità legislativa pongono le acquisizioni scientifiche e sperimentali che sono in continua evoluzione e sulle quali si fonde l'arte medica: sicchè, **in materia di pratica terapeutica, la regola di fondo deve essere la autonomia e la responsabilità del medico**, che con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali”

***Ruolo centrale della tutela della salute della donna e del nascituro*** (Sentenze della Corte Costituzionale)

# Ruolo centrale della tutela della salute della donna e del nascituro: sentenze della Corte Costituzionale

- 1. Cancellazione del divieto di produzione di più di 3 embrioni e obbligo di contemporaneo trasferimento in utero di tutti gli embrioni prodotti**

*(decisione della Corte Costituzionale n. 151 del 2009)*

- 2. Sancito il diritto della coppia affetta da sterilità assoluta di ricorrere alla donazione di gameti**

*(decisione della Corte Costituzionale n. 162 del 2014)*

- 3. Sancito il diritto della coppia fertile portatrice di malattie genetiche di accedere alla PMA e alla diagnosi genetica preimpianto**

*(decisione della Corte Costituzionale n. 96 del 2015)*



# Incostituzionalità della legge 40/2004

Viene chiaramente dichiarato dalla Corte  
Costituzionale in 3 diversi interventi

l'incostituzionalità dei divieti presenti nella Legge  
40/2004 **che limitano l'autonomia del medico**  
**limitando altresì il diritto alla salute della donna** ed  
esponendo i soggetti interessati (genitori e figli) ad  
**aumentati rischi collegati ai trattamenti**

# Autonomia del medico nelle decisioni terapeutiche a tutela della salute della donna e del nascituro alla luce dell'evoluzione tecnico scientifica

Devono essere quindi **garantiti dalla norma**:

1. L'autonomia del medico nella decisione terapeutica:  
numero di embrioni da produrre, numero di embrioni da trasferire, crioconservazione embrionale (*non come deroga*)
  2. La possibilità di fare diagnosi (genetica e non) sull'embrione (*similmente a quanto già avviene nella diagnosi prenatale*)
  3. Utilizzare gameti ed embrioni donati in caso di sterilità assoluta
1. Preservare la fertilità mediante crioconservazione di gameti

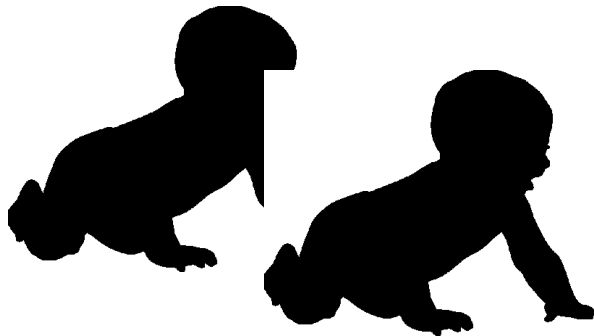
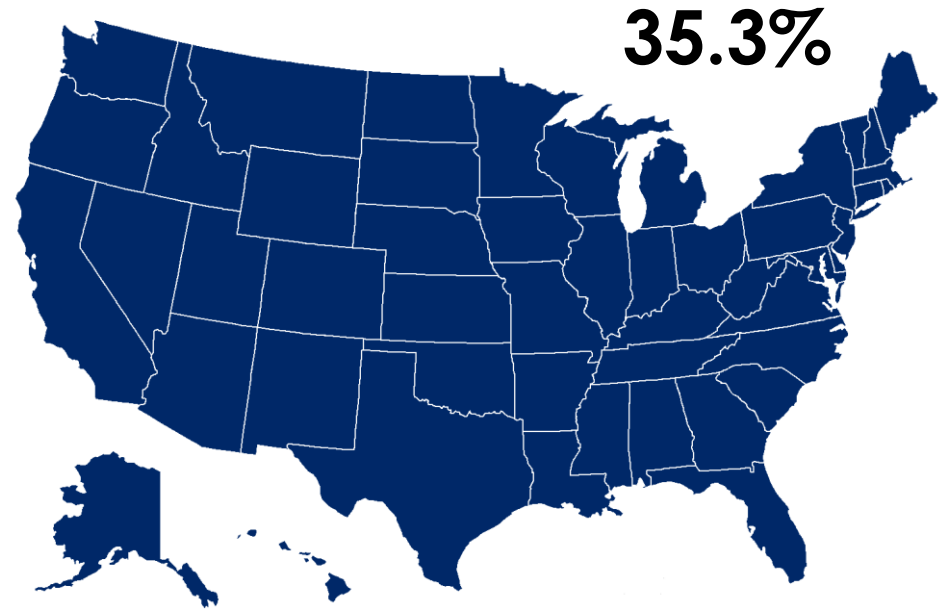
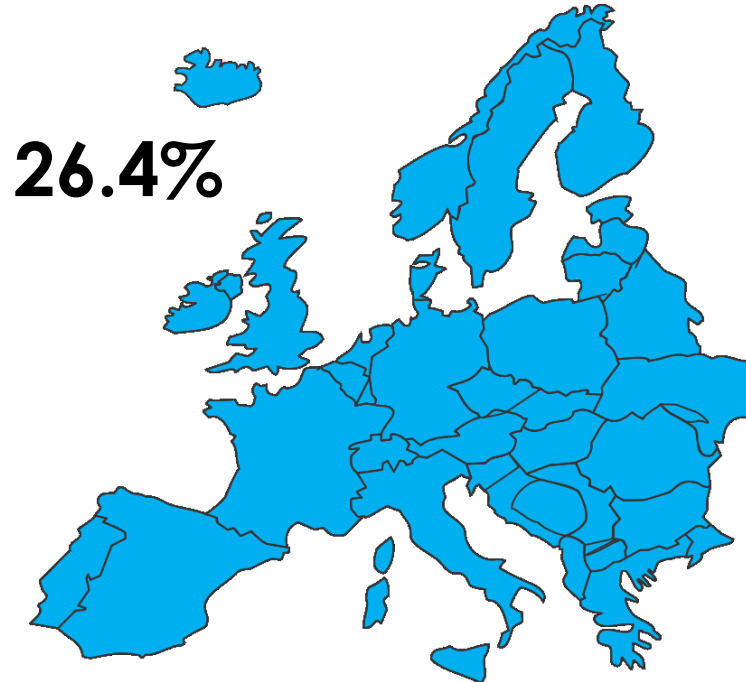
# 1. Autonomia decisionale nel numero di embrioni prodotti/trasferiti e/o congelati

**Garantisce la diminuzione dei rischi collegati ai trattamenti di PMA ed in particolare:**

- *insorgere della sindrome da iperstimolazione ovarica*
- *incidenza di gravidanze plurime*

# Gravidanze plurime e rischi per la salute

Una delle più importanti complicanze della PMA



**1.1% dei concepiti  
spontaneamente**

*Nyboe-Andersen A, et al, HR, 2004  
ASRM/SART, FS, 2004*

*Crowther. Multiple pregnancies. In: James et al., 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002*

# Gravidanze plurime: aumento dei rischi e dei costi per il SSN

## Gravidanza gemellare:

- Pre-eclampsia (2-volte aumento di rischio)<sup>1</sup>
- Grande prematurità (7.4-volte aumento di parto <32 sett)<sup>2</sup>
- Ricovero in terapia intensiva neonatale (3.8-volte aumento rischio)<sup>2</sup>
- Morte perinatale (2-volte aumento di rischio)<sup>2</sup>

1. ASRM Practice Committee, *Fertil Steril*, 2012. PMID: 22192352

2. Pinborg A, et al., *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. PMID: 15488125

Costo per parto *	
Singola	\$ 21,458
Gemellare	\$ 104,831
Trigemina	\$ 407,199

## + Non sono inclusi:

- + Costi pediatrici dopo 28 gg di età
- + Costi da disabilità durante ricovero
- + Perdita di produttività a lavoro

# Il trend in Europa

Human Reproduction, Vol.31, No.2 pp. 233–248, 2016

Advanced Access publication on January 5, 2016 doi:10.1093/humrep/dev319

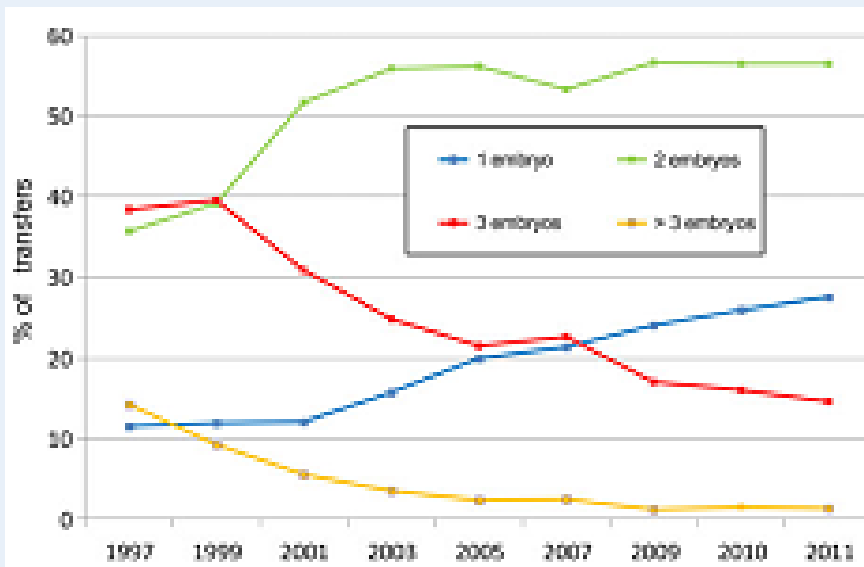
human  
reproduction

ESHRE PAGES

## Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE<sup>†</sup>

The European IVF-Monitoring Consortium (EIM)<sup>‡</sup> for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

M.S. Kupka\*, T. D'Hooghe, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, Ch. De Geyter, and V. Goossens

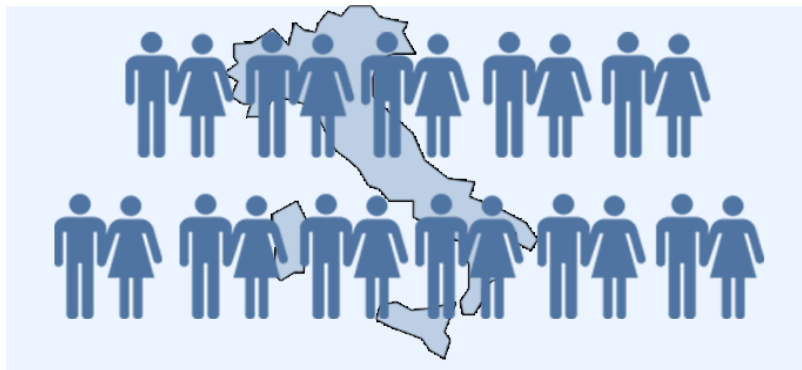


**Figure 4** Number of embryos transferred IVF/ICSI in Europe 1997–2011.

La crioconservazione embrionaria **deve** essere **considerata un GOLD STANDARD** dei trattamenti di PMA a tutela della salute della madre e del nascituro – va promossa la consapevolezza dei rischi ostetrici collegati alle gravidanze plurigemine

Nel 2011 già 3 paesi europei hanno adottato la politica del trasferimento unico combinato con la crioconservazione embrionaria (Belgio 50.4%, Finlandia 67.5%, Svezia 73.3%)

## 2. La diagnosi genetica pre-impianto



Embrioni ottenuti dopo PMA possono essere diagnosticati prima dell'impianto a tutela della gravidanza e del nato

**2000 coppie** ogni anno in Italia sono a rischio di concepire un bambino affetto da una malattia monogenica (a prescindere dalla loro fertilità)

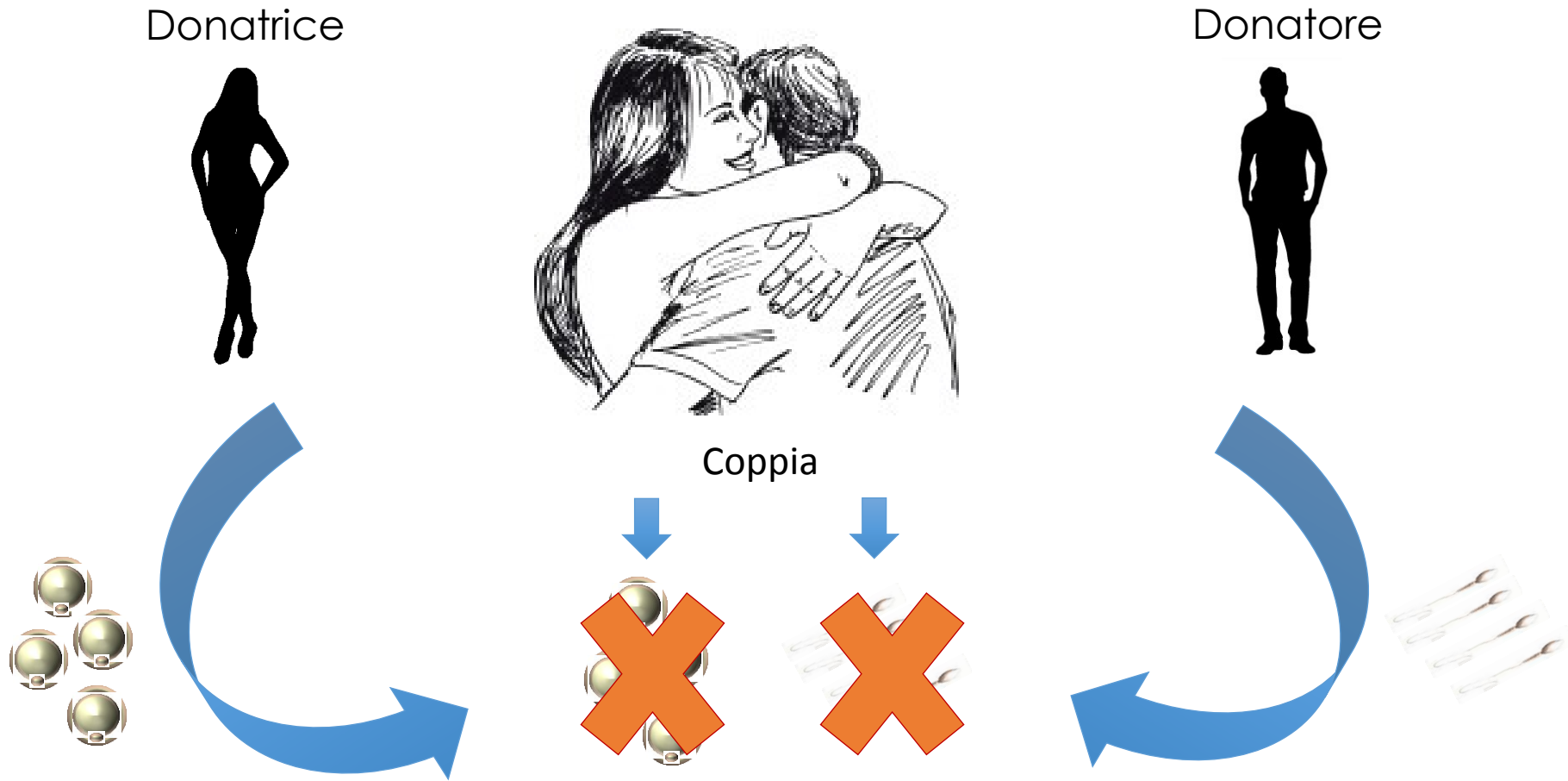
*Elaborazione dati orphanet e ISTAT*

In donne con una età media di 37 aa il **40-50%** degli embrioni ottenuti sono a rischio di presentare una anomalia cromosomica

*(Fresniack et al., Fertil Steril 2015; Demko et al., Fertil Steril 2016)*



# 3. La donazione di gameti ed embrioni



Le coppie infertili che necessitano la fecondazione eterologa sono quelle  
**“colpite da sterilità irreversibile”**

*Sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014*



# 3. La donazione di gameti

## **Criticità**

In difformità a quanto previsto in altri paesi europei, manca una regolamentazione che disciplini le modalità di donazione gratuita

- meccanismi di rimborso spese
- Indennizzo
- compensazione
- rimborso forfettario
- permessi lavorativi retribuiti ecc...

## **Risultato**

Dopo due anni dall'abolizione del divieto alla fecondazione eterologa, non esistono praticamente donazioni di ovociti, ma la tecnica risulta possibile unicamente attraverso la importazione di gameti da altri paesi europei con ingenti costi per i pazienti e per l'amministrazione pubblica

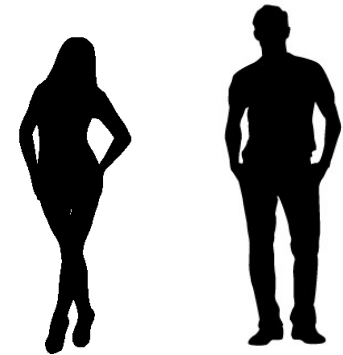
# 4. La preservazione della fertilità

## Indicazioni

L'esaurimento ovarico precoce (<40 aa) ha una prevalenza nella popolazione generale dell'1-2% *(Int J Fertil Steril., 2014)*



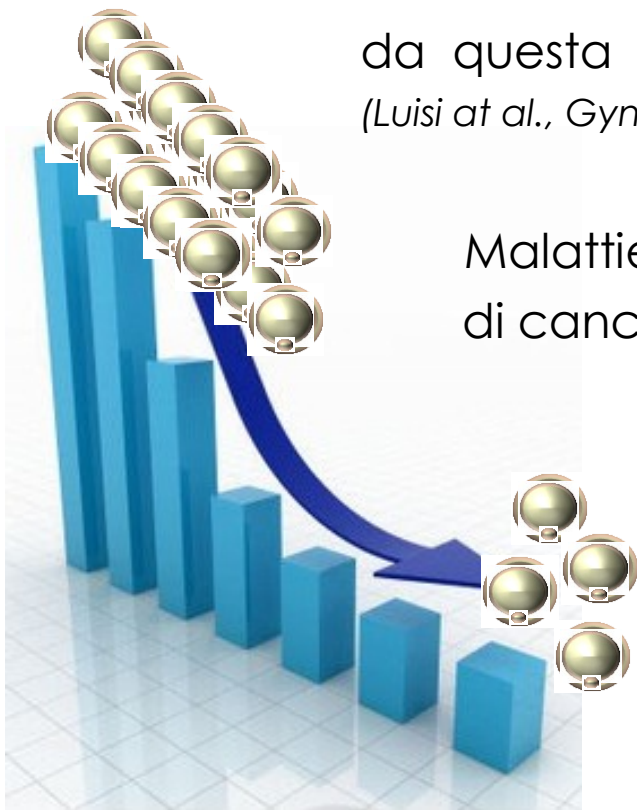
Endometriosi: 1,5 milioni di donne affette da questa patologia in età fertile *(Luisi et al., Gynecol Endocrinol., 2009)*



Malattie oncologiche: 14.000 diagnosi di cancro a persone tra i 20 e i 39 anni



Crioconservare i propri gameti in funzione non terapeutica ma di autopreservazione della fertilità con utilizzo futuro degli stessi qualora per ragioni sociali, personali, familiari o lavorative la procreazione naturale non sia consentita

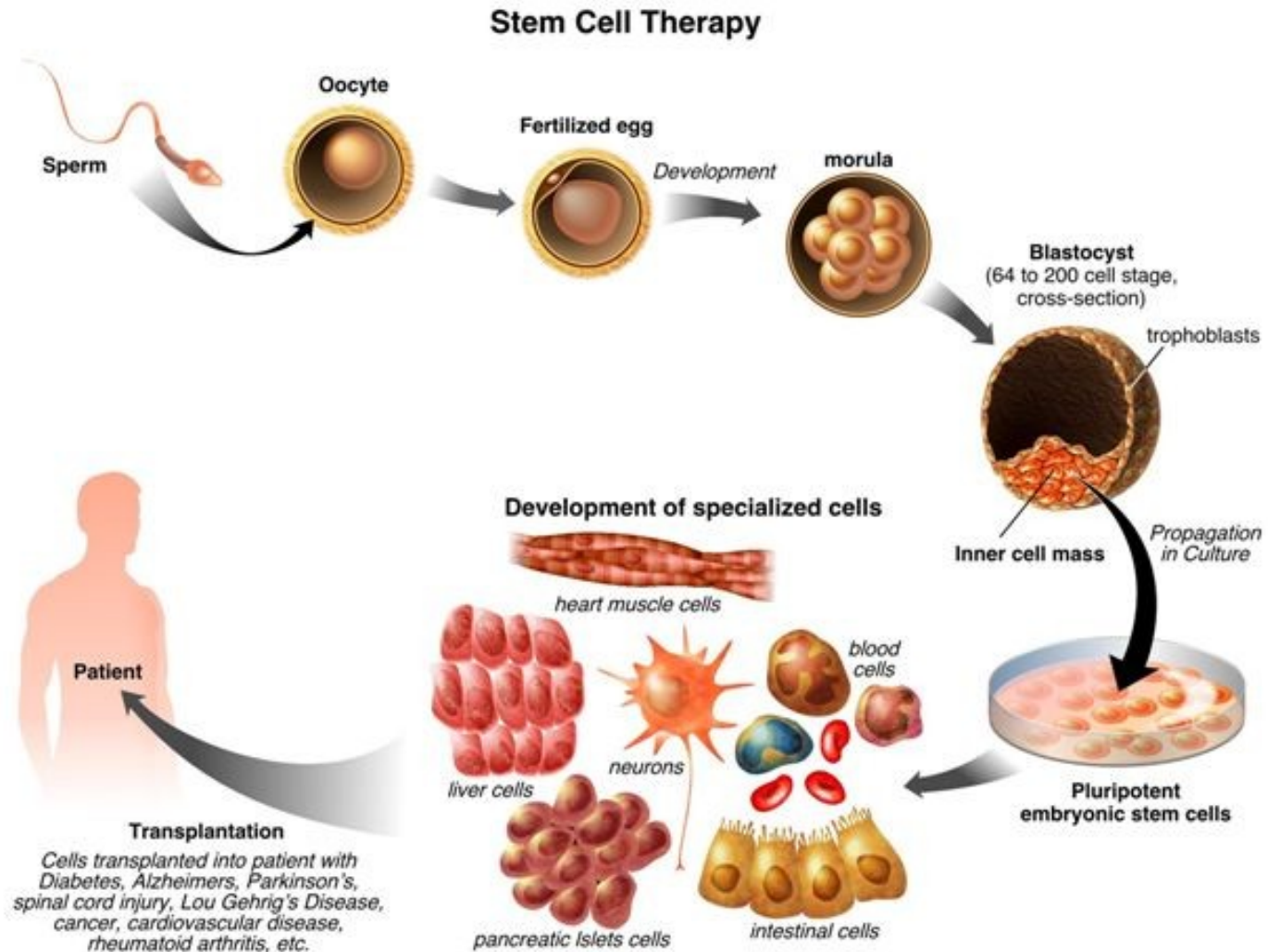


# Destino degli embrioni

La coppia dovrebbe decidere, come avviene in quasi tutti i paesi del mondo, cosa fare degli embrioni in caso non li voglia più trasferire o non li possa trasferire

- Se non testati o se euploidi: **donarli ad altre coppie o alla ricerca o lasciarli estinguere**
- Se aneuploidi: **donarli alla ricerca o lasciarli estinguere**

# Promuovere la ricerca scientifica e la terapia umana



# Promuovere la ricerca scientifica e la terapia umana

Permettere la ricerca scientifica su embrioni non idonei a fini riproduttivi prodotti nei cicli di PMA è fondamentale.

Ad oggi vengono importate linee cellulari staminali derivate da embrioni umani ottenuti all'estero, mentre gli embrioni Italiani vengono abbandonati nei contenitori criogenici.

Diversi studi dimostrano la volontà delle coppie a partecipare alla ricerca scientifica donando i loro embrioni soprannumerari o affetti.

# I pazienti preferiscono donare gli embrioni soprannumerari alla ricerca scientifica

**Human Reproduction, Vol.28, No.9 pp. 2432–2439, 2013**

Advanced Access publication on June 11, 2013 doi:10.1093/humrep/det252

## What do patients want? Expectations of IVF clinic information and subsequent embryo disposition

Robert D. Nachtigall, M.D.,<sup>a,b</sup> Kirstin Mac Dougall, B.A., M.F.A.,<sup>a</sup> Maureen and Gay Becker, Ph.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute for Health and Aging and <sup>b</sup> Department of Obstetrics, Gynecology

**Human Reproduction, Vol.24, No.8 pp. 1930–1938, 2009**

Advanced Access publication on May 4, 2009 doi:10.1093/humrep/dep103

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

## Attitudes towards embryo donation among infertile couples with frozen embryos

**Human Reproduction, Vol.24, No.4 pp. 896–905, 2009**

Advanced Access publication on January 9, 2009 doi:10.1093/humrep/den486

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Psychology and counselling*

## Infertility patients' beliefs about their embryo disposition

**Human Reproduction, Vol.27, No.2 pp. 506–514, 2012**

Advanced Access publication on December 14, 2011 doi:10.1093/humrep/der419

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Psychology and counselling*

## Attitudes of couples towards the destination of their surplus embryos

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Psychology and counselling*

## Trends in embryo disposition decisions: patients' responses to a 15-year mailing program

V. Provoost<sup>1,\*</sup>, G. Pennings<sup>1</sup>, P. De Sutter<sup>2</sup>, A. Van de Velde,  
and M. Dhont<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bioethics Institute Ghent, Ghent University, Blandijnberg 2, B-9000 Ghent, Belgium <sup>2</sup>Department of Reproductive Medicine, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium

V. Provoost<sup>1</sup>, P. De Sutter<sup>3</sup>, J. Gerris<sup>3</sup>,  
K. Vissnyder<sup>4</sup> and M. Dhont<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Blandijnberg 2 B-9000 Ghent, Belgium <sup>2</sup>Postdoctoral Fellow of the Research Foundation – Flanders, Ghent, Belgium <sup>3</sup>Ghent University, Department of Experimental-Clinical and

# Agenda

- ❑ Overview della PMA in Italia e dei suoi aspetti clinico-scientifici salienti
- ❑ Analisi del DdL 1630 del 24 settembre 2014

# Analisi del DdL 1630 del 24 Settembre 2014

## Art. 1 (Finalità) comma 2 : .... **eugenetico**

Il termine **eugenetico** non dovrebbe essere presente in *maniera generica* in quanto viene così strumentalizzato da alcuni per etichettare in modo negativo le tecniche di diagnosi preimpianto dell'embrione. Già la legge 40 (art.13 comma 2) ha ammesso interventi sul genoma: *“La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso...”* e oltre a ciò la Corte Costituzionale (sentenza n. 96/2015) ammette la possibilità di diagnosticare embrioni con anomalie genetiche e non trasferirli in utero. **Non si tratta di miglioramento della specie ma di diagnosticare la presenza di malattie gravi al pari della diagnosi prenatale.**

## Art. 2 (Interventi contro la sterilità e la infertilità)

Perché non sostituire il termine **può** con **deve**. Infatti è auspicabile che il Ministro non **possa** ma **debba** o **dovrebbe** “...promuovere ricerche sulle cause patologiche, psicologiche della sterilità e infertilità, ... favorire gli interventi necessari per rimuoverle ... incentivare gli studi e le ricerche sulle tecniche di crioconservazione ... promuovere campagne di informazione e di prevenzione dei fenomeni della sterilità e della infertilità”.



# Analisi del DdL 1630 del 24 Settembre 2014

Art. 4 (Accesso alle tecniche) comma 3 a

**Gradualità delle tecniche.** Una volta che la Corte Costituzionale ha riaffermato il “*ruolo centrale dell’autonomia e della responsabilità del medico*” che in scienza e coscienza e con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali”, quale è il significato del termine gradualità? **Non la gradualità ma l’opzione tecnica più efficiente ed efficace per la paziente deve guidare la scelta terapeutica.**

Art. 5 (Requisiti soggettivi per l’accesso alle tecniche)

Perché discriminare i singles e le coppie omosessuali? L’OMS (2016) definendo la infertilità sostiene **il diritto di tutte le persone ad avere una famiglia** che sia una famiglia omogenitoriale o monoparentale.

Art. 7 (Linee guida)

Perché non inserire nella stesura delle Linee guida le società scientifiche o una Authority specifica tipo la HFEA inglese (Human Fertilization and Embriology Authority)

# Analisi del DdL 1630 del 24 Settembre 2014

Art. 14 (Applicazione delle tecniche omologhe e eterologhe) comma 2

*“La donazione di gameti è libera, volontaria e gratuita”.* Credo che si debba ripensare alla **gratuità della donazione** o **regolamentarla** con modalità concrete di donazione gratuita specificando, come in molti paesi europei, meccanismi di rimborso spese, forme di indennizzo, compensazione, rimborso forfettario permessi lavorativi retribuiti ecc...

**E' impensabile che una donna si sottoponga ad una stimolazione ormonale, a ripetuti controlli ecografici ed ematochimici, ad una blanda anestesia e ad un intervento chirurgico senza che le venga corrisposta una compensazione.**

Infatti, a due anni dalla reintroduzione della fecondazione eterologa nel nostro ordinamento la ovo-donazione è praticamente possibile solo mediante importazione di ovociti congelati dall'estero con ingenti spese per le coppie o per la Pubblica Amministrazione.

**Questa situazione fa sì che un elevato numero di coppie continui ad andare all'estero con una evidente discriminazione tra chi economicamente può e chi non.**

Art. 14 (Applicazione delle tecniche omologhe e eterologhe) comma 3

Perchè l'età minima delle donatrici deve essere di 20 aa e dei donatori di 18 aa? E' un non senso scientifico, la probabilità che un ovocita sia cromosomicamente corretto è tanto maggiore quanto più giovane è l'età della donna.

# Analisi del DdL 1630 del 24 Settembre 2014

Art. 16 (*Applicazioni e limiti delle tecniche di PMA*) commi 1,2,3

**“È vietata la crioconservazione .... di embrioni.”** Perché un **divieto generico** di congelamento embrionario quando nell’art. 15 è ammessa la diagnosi genetica preimpianto che prevede necessariamente il congelamento embrionario in attesa del risultato genetico. Inoltre, la Corte Costituzionale ha sancito giustamente e logicamente il **“ruolo centrale dell’autonomia e della responsabilità del medico** che con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali” **seguendo le evidenze scientifiche.**

Le evidenze scientifiche dicono che è **prioritario evitare le gravidanze multiple a tutela della madre e del nascituro** oltre a limitare costi enormi per la Pubblica Amministrazione. Sarebbe auspicabile (*come da anni viene fatto mandatoriamente in molti paesi Europei*) effettuare il trasferimento in utero del singolo embrione con le maggiori possibilità di impianto evolutivo. A tal proposito **il congelamento embrionario non si dovrebbe vietare ma incentivare** per poter effettuare con efficienza trasferimenti successivi in utero di un singolo embrione.

Infine, esistono evidenze scientifiche chiare (di tipo 1A) che trasferire un embrione congelato in un utero non sottoposto a stimolazione ormonale ha una possibilità di impianto evolutivo significativamente più alta rispetto al trasferimento in utero di un embrione dopo stimolazione ovarica (*Roque et al, Fertil Steril 2013; Chen et al, New Eng J 2016*)

## ***Conclusioni:***

Il DdL 1630 mantiene l'impostazione della Legge 40/2004 inserendo le previsioni conseguenti alle Sentenze della Corte Costituzionale al fine di eliminare ogni dubbio interpretativo

## ***Aspetti positivi:***

- Allargata la possibilità di accesso per indicazione, anche se rimangono discriminati singles e coppie omosessuali
- Possibilità di ricerca sugli embrioni crioconservati donati che non siano utilizzabili per trasferimento in utero
- Libero accesso alle tecniche di tipo eterologo e anonimato del donatore tranne in casi straordinari e con procedure istituzionalizzate
- Consentita la diagnosi genetica preimpianto per la diagnosi di anomalie genetiche sugli embrioni
- Consentita la donazione di gameti e di embrioni crioconservati sovranumerari

## ***Modifiche auspicabili:***

- Accesso alle tecniche di PMA da parte di nuove modelli di famiglia: famiglie omogenitoriali e monoparentali
- Inserimento nella stesura delle Linee guida le Società Scientifiche o una Authority specifica tipo la HFEA Inglese
- Rivedere la gratuità della donazione di gameti o regolamentarla con precisi meccanismi di rimborso spese, forme di indennizzo, compensazioni, rimborso forfettario, permessi lavorativi retribuiti, ecc...
- Togliere il divieto generico di congelamento embrionario
- Inserire esplicitamente nel testo la possibilità di crioconservare i propri gameti in funzione non terapeutica ma di autopreservazione della fertilità con utilizzo futuro degli stessi qualora per ragioni sociali, personali, familiari o lavorative la procreazione naturale non sia consentita.

Grazie per la vostra attenzione

Grazie per la vostra attenzione