


# DOSSIER

PL n. 113/13
di iniziativa del Consigliere S. FERRARI recante:
"Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)"
relatore: A. BRUTTO;

| DATI DELL'ITER | |
|---|---|
| NUMERO DEL REGISTRO DEI PROVVEDIMENTI | |
| DATA DI PRESENTAZIONE ALLA SEGRETERIA DELL'ASSEMBLEA | 07/09/2026 |
| DATA DI ASSEGNAZIONE ALLA COMMISSIONE | 07/09/2026 |
| COMUNICAZIONE IN CONSIGLIO | |
| SEDE | MERITO |
| PARERE PREVISTO | II Comm. |
| NUMERO ARTICOLI | |

ultimo aggiornamento: 07/10/2026

## Testo del Provvedimento

Proposta di legge n. 113/XIII pag. 4

*"Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)"*

## Normativa citata

Legge 19 febbraio 2004, n. 40 pag. 24

*"Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"*

D.lgs 30 dicembre 1992, n. 502 pag. 42

*"Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421"*

D.lgs 6 novembre 2007, n. 191 pag. 175

*"Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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"*

D.lgs 25 gennaio 2010, n. 16 pag. 202

*"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"*

Legge 22 dicembre 2017, n. 219 pag. 260

*"Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento"*

## Giurisprudenza Costituzionale

Sentenza della Corte Costituzionale n. 45/2005 pag. 269

*"GIUDIZIO SULL'AMMISSIBILITÀ DEI REFERENDUM"*

Sentenza della Corte Costituzionale n.151/2009 pag. 277

*"GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE"*

Sentenza della Corte Costituzionale n.162/2014 pag. 299

*"GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE"*

Sentenza della Corte Costituzionale n.96/2015 pag. 321

*"GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE"*

## Documentazione correlata

Accordo stato regioni 27 febbraio 2019 pag. 328

*"Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del*

*decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla proposta del Ministero della salute recante il documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (POTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità"*

DCA n. U00182 del 03.06.2019 - Lazio pag. 389

*Recepimento Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (POTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep. Atti n. 27/CSR. Individuazione dei centri per la presa in carico integrata del paziente e per l'esecuzione del PDTA.*

ODG n. 458 del 16/12/2025 - Piemonte pag. 456

*"Crioconservazione ovocitaria gratuita - Collegato alla Proposta di deliberazione n. 126 'Artt. 11 e 12 della legge regionale n. 18/2007. Adozione del Piano socio-sanitario regionale 2025-2030. Approvazione"*

Risoluzione 1745 del 19.12.2025 - Emilia Romagna pag. 460

*"Preservazione della fertilità femminile e congelamento degli ovociti "social freezing" in Emilia-Romagna."*

Mozione n. 25 del 26.01.2026 - Veneto pag. 463

*"SOSTEGNO REGIONALE AL CONGELAMENTO OVOCITARIO PER FINALITÀ DI TUTELA DELLA FERTILITÀ (C.D. "SOCIAL EGG FREEZING") E POTENZIAMENTO DEI PERCORSI DI INFORMAZIONE E ACCESSO NEI SERVIZI PUBBLICI"*

**Normativa comparata**

Legge regionale 31 dicembre 2024, n. 42 (art. 40) - Puglia pag. 465

*"Disposizioni per la formazione del bilancio di previsione 2025 e bilancio pluriennale 2025–2027 della Regione Puglia (legge di stabilità regionale 2025)"*

Proposta di Legge

di iniziativa del Consigliere regionale "Forza Italia"

Sergio FERRARI

# "Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)"

I Consiglieri regionali:

**F.to FERRARI Sergio**

**Proposta di Legge recante:**

**“ Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)”**

## RELAZIONE DESCRITTIVA

**I**. IL CONTESTO DEMOGRAFICO NAZIONALE

L'Italia attraversa una delle crisi demografiche più gravi della sua storia repubblicana. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica, il 2023 ha registrato 379.890 nascite, il valore più basso dall'Unità d'Italia. Il tasso di fecondità totale si è attestato a 1,20 figli per donna, ben al di sotto della soglia di sostituzione generazionale fissata a 2,1, e in ulteriore discesa rispetto all'1,24 del 2022. La popolazione residente in Italia è diminuita di circa 26.000 unità nel corso del 2023, passando da circa 59 milioni a 58,97 milioni, con un saldo naturale negativo documentato in continuità dal 2015 in poi dalle serie storiche ISTAT.

Le cause di questa dinamica sono strutturalmente complesse e non riducibili a fattori economici contingenti. L'età media al primo figlio ha raggiunto i 32,5 anni, la più alta d'Europa insieme alla Spagna. Il differimento della maternità è determinato da una combinazione di fattori: prolungamento dei percorsi formativi, precarietà lavorativa giovanile, difficoltà di accesso al mercato immobiliare, insufficienza dei servizi di conciliazione tra vita familiare e professionale, e persistenza di asimmetrie di genere nel carico di cura. Il risultato è che una quota crescente di donne, pur desiderando avere figli, giunge alla decisione riproduttiva in una fase della vita in cui la riserva ovarica è fisiologicamente ridotta, con conseguente aumento del ricorso alla procreazione medicalmente assistita e, in una percentuale significativa di casi, con esiti riproduttivi negativi.

A questo si aggiunge un secondo fenomeno: la cosiddetta infertilità involontaria di coppia, che secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità interessa circa il 15-20% delle coppie in età fertile nei Paesi ad alto reddito. In Italia, i dati del Registro Nazionale PMA dell'Istituto Superiore di Sanità documentano un costante aumento dei cicli di procreazione medicalmente assistita: il Report del Registro nazionale PMA dell’ISS per il Ministro della Salute, che ha relazionato al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (L. 40/2004) — anno 2021, pubblicata novembre 2023, indica che nel 2021 sono stati effettuati 108.067 cicli totali di trattamento (di II e III livello più I livello) inclusi cicli con donazione di gameti, con 16.625 bambini nati vivi, pari al 4,2% del totale dei nati in Italia in quell'anno, a dimostrazione dell'inefficacia di politiche che intervengono solo ex post, quando la capacità riproduttiva è già compromessa.

Il Piano nazionale per la fertilità adottato dal Ministero della Salute nel 2015 ha riconosciuto esplicitamente che la tutela della fertilità deve essere affrontata come priorità di salute pubblica, attraverso interventi di prevenzione, informazione e preservazione proattiva della capacità riproduttiva, con particolare attenzione alle donne giovani e alle pazienti oncologiche.

**II**. LA CRISI DEMOGRAFICA IN CALABRIA: UN QUADRO DI EMERGENZA STRUTTURALE

Il contesto calabrese presenta caratteristiche di criticità demografica che aggravano significativamente il quadro nazionale. La Regione Calabria registra uno dei tassi di fecondità più bassi d'Italia: secondo i dati ISTAT, nel 2023 il tasso di fecondità totale regionale era pari a 1,28 figli per donna, al di sotto della media nazionale già di per sé critica. Le nascite in Calabria sono diminuite sensibilmente nell'ultimo decennio, passando da circa 17.000 nel 2013 a poco più di 13.000 nel 2023. Il trend negativo è proseguito nel 2024, che ha registrato un ulteriore calo delle nascite del 8,4% e un aumento dell'età media al primo figlio a 32,6 anni.

Il fenomeno si intreccia in modo inscindibile con la mobilità migratoria: la Calabria è tra le regioni con il più elevato tasso di emigrazione giovanile in Italia. Secondo elaborazioni su dati Istat e indicatori di SVIMEZ, negli ultimi dieci anni la regione ha perso decine di migliaia di giovani tra i 15 e i 34 anni, con una concentrazione particolarmente accentuata in questa fascia di età, proprio quella in età riproduttiva. Questo esodo determina una contrazione strutturale della popolazione potenzialmente fertile, che nessuna politica di sostegno alla natalità può pienamente compensare se non affronta anche le condizioni economiche, occupazionali e sociali che lo determinano.

A questi fenomeni si aggiungono le specificità del sistema sanitario regionale. La Calabria è sottoposta a piano di rientro dal disavanzo sanitario dal 2009 e ha registrato negli anni un progressivo impoverimento della rete dei servizi sanitari specialistici, con conseguente aumento della mobilità sanitaria passiva: secondo dati analizzati da Fondazione Gimbe, nel 2022 la mobilità sanitaria calabrese verso altre regioni ha comportato un saldo passivo tra i maggiori in Italia, segnale di una forte migrazione di pazienti fuori dal territorio regionale per cure che non sempre trovano risposta sul posto. In materia di procreazione medicalmente assistita, i dati del Registro nazionale PMA documentano una sottodotazione cronica di centri accreditati rispetto alla popolazione femminile in età fertile, con tempi di attesa e distanze dai centri di riferimento che costituiscono barriere di accesso reali, in particolare per le donne nelle fasce di reddito più basse e nei territori interni e montani.

Sul piano dell'oncofertilità, le pazienti calabresi affette da patologie oncologiche in età fertile si trovano in una condizione di particolare vulnerabilità: l'accesso ai percorsi di preservazione della fertilità pre-trattamento è frammentato, spesso non strutturato nei protocolli oncologici regionali, e frequentemente tardivo rispetto alla finestra temporale clinicamente utile. La mancanza di percorsi integrati tra oncologia e PMA comporta che una quota significativa di pazienti giovani inizi i trattamenti gonadotossici senza aver ricevuto informazioni adeguate né accesso tempestivo alla crioconservazione preventiva degli ovociti (CPO).

**III**. IL QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

La presente proposta di legge si colloca nel quadro delle competenze legislative regionali in materia di politiche sociali di sostegno alla famiglia e di organizzazione dei servizi sanitari regionali, ai sensi

dell'articolo 117, terzo comma, della Costituzione, nel rispetto dei principi fondamentali stabiliti dalla legislazione statale, e in particolare della legge 19 febbraio 2004, n. 40. La Legge 40/2004, recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita, come interpretata e parzialmente modificata dalla giurisprudenza costituzionale (Corte Costituzionale, sentenze nn. 45/2005, 151/2009, 162/2014, 96/2015, che hanno inciso su profili di crioconservazione, accesso alla PMA, fecondazione eterologa e tutela dell'embrione), rappresenta il riferimento normativo primario in quanto disciplina le condizioni di accesso alle tecniche di PMA, i requisiti delle strutture autorizzate e i limiti delle tecniche consentite, costituendo la cornice normativa statale entro cui la presente legge regionale si inserisce senza sovrapporsi.

In materia di oncofertilità, il quadro normativo di riferimento si è ulteriormente rafforzato con l'Accordo adottato dalla Conferenza Stato-Regioni nel novembre 2025, su proposta del Ministero della Salute, recante "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici". L'Accordo definisce le metodiche di tutela della fertilità femminile e maschile per i pazienti sottoposti a trattamenti oncologici, i requisiti dei centri autorizzati alla conservazione dei gameti e dei tessuti gonadici, e il percorso diagnostico terapeutico assistenziale dedicato. La presente proposta di legge, con le disposizioni di cui all'articolo 5, si inserisce coerentemente in questo quadro, declinandone i contenuti a livello regionale attraverso la definizione di percorsi integrati tra la rete oncologica e i centri di procreazione medicalmente assistita accreditati.

La presente legge non interviene sulle condizioni di accesso alle tecniche di PMA né sui requisiti tecnici delle strutture, che restano disciplinati dalla normativa statale, ma esercita la potestà regionale concorrente in materia di organizzazione dei servizi sanitari, di politiche sociali e familiari, e di erogazione di benefici economici a favore dei cittadini residenti.

Il quadro normativo rilevante comprende inoltre: il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, e il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, in materia di qualità e sicurezza delle cellule e dei tessuti umani; il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, in materia di organizzazione del Servizio sanitario nazionale e di accreditamento delle strutture sanitarie; il decreto legislativo 23 giugno 2011, n. 118, in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle regioni e dei loro enti, come integrate dalle norme di rientro dal disavanzo sanitario; il Regolamento (UE) 2016/679, il decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, e il successivo d.lgs. 101/2018, in materia di protezione dei dati personali; il decreto legislativo 3 luglio 2017, n. 117, per i profili relativi al coinvolgimento degli enti del Terzo settore.

Sul piano dei vincoli finanziari, la presente legge è adottata in piena consapevolezza degli obblighi derivanti dal piano di rientro dal disavanzo sanitario regionale e in coerenza con essi, come esplicitato nelle disposizioni finanziarie di cui all'articolo 10.

**IV**. LE RAGIONI E GLI OBIETTIVI DELLA PROPOSTA DI LEGGE

La presente proposta di legge muove dalla constatazione che la crisi demografica calabrese richiede interventi strutturati su più livelli: non solo politiche di sostegno economico alla genitorialità, ma anche interventi che agiscano sulla capacità riproduttiva femminile, preservandola nelle fasi della vita in cui le

scelte di maternità sono fisiologicamente più efficaci ma socialmente e professionalmente più difficili da realizzare.

In questo quadro, la crioconservazione preventiva degli ovociti rappresenta uno strumento medico consolidato che consente di separare temporalmente la decisione di preservare la fertilità dalla decisione di avere un figlio, ampliando la libertà riproduttiva delle donne e riducendo il costo biologico del differimento della maternità. Secondo le linee guida della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE), la crioconservazione degli ovociti mediante vitrificazione è oggi una tecnica con tassi di successo comparabili a quelli delle tecniche con ovociti freschi, e il suo utilizzo a fini elettivi è in costante crescita in tutti i Paesi europei.

La Regione Calabria, nell'esercizio delle proprie competenze costituzionali, intende pertanto intervenire esclusivamente sul piano del sostegno economico e dell'organizzazione dei servizi, senza modificare la disciplina sanitaria statale né introdurre nuove prestazioni a carico del Servizio sanitario regionale.

La presente legge persegue tre obiettivi distinti e complementari.

Il primo obiettivo è la riduzione delle disuguaglianze nell'accesso alla preservazione della fertilità. Il costo di una procedura di crioconservazione degli ovociti in Italia varia tra 3.000 e 6.000 euro per ciclo, a cui si aggiungono i costi annuali di conservazione. Questo costo è sostenibile per le donne con redditi medio-alti, ma costituisce una barriera di accesso reale per la maggioranza delle donne calabresi, il cui reddito medio è tra i più bassi d'Italia. Il contributo regionale di cui all'articolo 4, con priorità alle richiedenti in condizioni economiche individuate secondo la soglia ISEE stabilita dalla Giunta regionale, intende ridurre questa disuguaglianza, rendendo accessibile una scelta riproduttiva che oggi è di fatto riservata a chi può permettersela economicamente.

Il secondo obiettivo è la promozione del coordinamento dei servizi coinvolti nei percorsi di preservazione della fertilità per indicazioni cliniche, assicurando l'integrazione tra la rete oncologica regionale, i centri di procreazione medicalmente assistita autorizzati ai sensi della normativa vigente, le aziende del Servizio sanitario regionale, i consultori familiari e gli altri servizi sanitari interessati.

Il terzo obiettivo è la promozione della cultura della salute riproduttiva. Una quota significativa del differimento della maternità è determinata da insufficiente consapevolezza del declino fisiologico della fertilità femminile con l'età. Ricerche condotte in diversi Paesi europei documentano che molte donne sovrastimano significativamente la propria fertilità dopo i 35 anni. Le campagne di informazione e la formazione degli operatori sanitari previste dall’articolo 6 intendono colmare questo deficit informativo, consentendo scelte riproduttive più consapevoli.

**V**. GLI STRUMENTI DELLA LEGGE

Il contributo per il social freezing (articolo 4). La legge riconosce un contributo economico una tantum fino a 3.000 euro per la crioconservazione degli ovociti a fini non terapeutici, in favore delle donne residenti in Calabria al momento della presentazione della domanda e iscritte al SSR. La Giunta definisce i requisiti anagrafici e la soglia ISEE nel rispetto delle evidenze scientifiche, delle risorse disponibili e dei

principi di imparzialità, trasparenza e parità di trattamento. Il contributo è qualificato espressamente come misura di sostegno economico autonoma rispetto alle prestazioni del SSR, non incide sui LEA e non modifica il quadro della legge 40/2004. Le modalità di erogazione del contributo sono definite dalla Giunta regionale, anche mediante rimborso delle spese documentate ovvero attraverso altre modalità idonee a garantirne la tracciabilità e la trasparenza. Il numero massimo di beneficiarie è fissato in centocinquanta unità annue, con onere complessivo stimato in 450.000 euro annui per il triennio 2027-2029. La misura è configurata quale intervento di sostegno economico di natura sociale, finanziato con risorse regionali proprie, e non costituisce prestazione sanitaria a carico del Servizio sanitario regionale.

La programmazione regionale e il coordinamento della rete dei servizi per la preservazione della fertilità (articolo 5). L'articolo 5 disciplina, nell'ambito delle competenze regionali in materia di organizzazione e programmazione sanitaria e nel rispetto della normativa statale vigente, il coordinamento dei servizi coinvolti nei percorsi di preservazione della fertilità per indicazioni cliniche, favorendo l'integrazione tra la rete oncologica regionale, i centri di procreazione medicalmente assistita, le aziende del Servizio sanitario regionale, i consultori familiari e gli altri servizi sanitari interessati. La Giunta regionale definisce, nell'ambito degli strumenti di programmazione sanitaria regionale, le modalità organizzative e di coordinamento della rete, al fine di favorire la tempestiva presa in carico delle pazienti, la continuità assistenziale e l'uniformità dei percorsi sul territorio regionale. L'articolo richiama inoltre il rispetto della normativa statale ed europea vigente in materia di procreazione medicalmente assistita, organizzazione sanitaria, consenso informato, protezione dei dati personali e qualità e sicurezza delle cellule e dei tessuti umani, prevedendo altresì la promozione di strumenti di sanità digitale e telemedicina per migliorare l'accessibilità e il coordinamento dei servizi.

La formazione, l'informazione e la sensibilizzazione (articolo 6). La legge prevede interventi regionali di formazione, informazione e sensibilizzazione sui temi della preservazione della fertilità femminile e della crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche, anche attraverso iniziative rivolte alla popolazione e agli operatori interessati.

La Giornata regionale della fertilità (articolo 7). La legge istituisce la Giornata regionale della fertilità, da celebrarsi il 22 settembre di ogni anno, quale occasione di sensibilizzazione e informazione sui temi della prevenzione della perdita della fertilità e della preservazione della capacità riproduttiva. Le iniziative sono realizzate nell'ambito delle attività istituzionali, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale.

Il Tavolo consultivo e il sistema di monitoraggio e valutazione (articoli 8 e 9). La legge istituisce il Tavolo consultivo regionale per la salute riproduttiva e la preservazione della fertilità e disciplina il monitoraggio e la valutazione dell'attuazione della legge. Il Tavolo regionale svolge funzioni consultive e propositive nei confronti della Giunta regionale, secondo la composizione e le modalità di funzionamento da essa definite. La Giunta regionale trasmette al Consiglio regionale, entro il 31 marzo di ogni anno, una relazione sull'attuazione della legge. Entro il terzo anno dall'entrata in vigore della presente legge la Giunta regionale presenta al Consiglio regionale una relazione valutativa sull'efficacia delle misure

introdotte e, ove necessario, formula proposte di aggiornamento della disciplina. Questo sistema di clausola valutativa garantisce la natura sperimentale e monitorabile dell'intervento, coerentemente con i vincoli del piano di rientro.

**VI**. LA COPERTURA FINANZIARIA E LA COMPATIBILITÀ CON IL PIANO DI RIENTRO

La presente proposta di legge è stata costruita con particolare attenzione alla sostenibilità finanziaria e alla compatibilità con gli obblighi derivanti dal piano di rientro dal disavanzo sanitario regionale.

Gli oneri certi e diretti sono limitati al contributo per il social freezing di cui all'articolo 4: 450.000 euro annui per il triennio 2027-2029, calcolati sul numero massimo di centocinquanta beneficiarie annue per un importo unitario massimo di 3.000 euro. Questo importo costituisce limite massimo di spesa autorizzata: nessuna spesa aggiuntiva può essere sostenuta senza previa iscrizione in bilancio.

Le attività di coordinamento e organizzazione previste dall'articolo 5 sono realizzate nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e della programmazione sanitaria regionale, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale.

Le attività di formazione, informazione, funzionamento del Tavolo consultivo e monitoraggio non generano nuovi oneri, in quanto realizzate con le risorse umane e strumentali disponibili a legislazione vigente.

La copertura degli oneri derivanti dall'attuazione dell'articolo 4 è assicurata mediante le risorse regionali iscritte nella Missione 12 “Diritti sociali, politiche sociali e famiglia”, Programma 05 “Interventi per le famiglie”, nei limiti delle risorse annualmente autorizzate e nel rispetto dei principi di equilibrio di bilancio e della normativa vigente in materia di contabilità pubblica. La Giunta regionale è autorizzata ad apportare le variazioni di bilancio necessarie all'attuazione della presente legge, nei limiti delle risorse annualmente autorizzate. Nessuna delle fonti di copertura genera nuovi stanziamenti o aggravi sul bilancio sanitario soggetto al piano di rientro.

**VII**. CONCLUSIONI

La presente proposta di legge costituisce un intervento sperimentale, misurato e finanziariamente sostenibile, che la Regione Calabria intende adottare nell'esercizio delle proprie competenze in materia di tutela della salute, politiche sociali e famiglia, in risposta a una crisi demografica che non può essere affrontata con i soli strumenti del sostegno economico alla genitorialità.

La preservazione della fertilità femminile è una scelta di libertà e di salute. Renderla accessibile a tutte le donne, indipendentemente dal reddito e dalla condizione clinica, è una scelta di giustizia. Strutturarla nell'ambito di una rete di servizi integrata, monitorata e valutabile è una scelta di buona amministrazione. La Regione Calabria, con la presente legge, intende compiere queste tre scelte insieme.

La proposta si compone di 11 articoli, come di seguito descritti.

L'articolo 1 individua l'oggetto e le finalità della legge, precisando l'ambito delle competenze regionali.

L'articolo 2 reca le definizioni necessarie ai fini dell'applicazione della disciplina.
L'articolo 3 individua le beneficiarie del contributo economico e demanda alla Giunta regionale la definizione dei criteri attuativi, nel rispetto dei principi di imparzialità, trasparenza e sostenibilità finanziaria.
L'articolo 4 introduce un contributo economico regionale destinato alle donne che intendano ricorrere alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche, chiarendo espressamente che esso non costituisce prestazione sanitaria a carico del Servizio sanitario regionale né modifica i Livelli Essenziali di Assistenza.
L'articolo 5 promuove il coordinamento della rete regionale dei servizi dedicati alla preservazione della fertilità nei casi di indicazione clinica.
Gli articoli 6 e 7 prevedono iniziative di informazione, formazione e sensibilizzazione, nonché l'istituzione della Giornata regionale della fertilità.
L'articolo 8 istituisce il Tavolo consultivo regionale per la salute riproduttiva e la preservazione della fertilità, con funzioni consultive e propositive.
L'articolo 9 introduce la clausola valutativa finalizzata al monitoraggio dell'attuazione della legge e dell'efficacia delle misure adottate.
L'articolo 10 disciplina la copertura finanziaria, prevedendo uno stanziamento massimo di euro 450.000 annui per il triennio 2027-2029 destinato esclusivamente al contributo economico previsto dall'articolo 4, mentre le restanti disposizioni sono attuate senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale.
L'articolo 11 disciplina l'entrata in vigore della legge regionale, prevedendola a decorrere dal giorno successivo alla sua pubblicazione nel Bollettino Ufficiale telematico della Regione Calabria.
La previsione dell'entrata in vigore immediata è giustificata dalla necessità di consentire il tempestivo avvio delle attività di programmazione e delle misure organizzative demandate alla Giunta regionale, nonché dell'iter amministrativo necessario per l'adozione degli atti attuativi previsti dalla legge.
L'anticipazione dell'efficacia della legge risponde inoltre all'interesse pubblico di favorire, senza ritardi, l'attivazione degli interventi regionali in materia di salute riproduttiva, preservazione della fertilità e sostegno alle donne che intendano accedere ai benefici previsti dalla presente disciplina.
La disposizione non incide direttamente su situazioni giuridiche consolidate né impone adempimenti immediati ai destinatari, limitandosi a consentire l'avvio delle attività amministrative propedeutiche all'attuazione della legge. Essa risulta pertanto coerente con i principi di certezza del diritto, buon andamento dell'amministrazione e tutela dell'interesse pubblico sanciti dall'articolo 97 della Costituzione.

## Relazione tecnico-finanziaria

**Quadro di riepilogo analisi economico finanziaria**

*(allegato a margine della relazione tecnico finanziaria art. 39 Statuto Regione Calabria)*

Titolo della Legge: **“ Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)”**

La presente Relazione tecnico-finanziaria è redatta ai sensi della normativa vigente in materia di contabilità pubblica e copertura finanziaria delle leggi regionali.

Il provvedimento disciplina misure sperimentali per la tutela della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti, articolate in un contributo economico a fini non terapeutici (social freezing), in percorsi integrati e coordinati per la preservazione della fertilità in presenza di indicazioni cliniche, e in interventi di formazione, informazione e monitoraggio.

La proposta di legge reca prevalentemente (artt. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 e 11) disposizioni di carattere ordinamentale e organizzativo, prive di effetti finanziari diretti a carico del bilancio regionale, in quanto le attività ivi disciplinate sono realizzate nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente, senza nuovi o maggiori oneri, fatta eccezione per le attività di erogazione del contributo economico per la crioconservazione degli ovociti a fini non terapeutici, disciplinate dall'articolo 4.

L'articolo 4 prevede il riconoscimento di un contributo economico una tantum, fino a un importo massimo di euro 3.000 per ciascuna beneficiaria, per la crioconservazione degli ovociti a fini non terapeutici (social freezing), in favore delle donne residenti nel territorio regionale in possesso dei requisiti di cui all'articolo 3, nel limite massimo di centocinquanta beneficiarie annue. Tale disposizione assume natura autorizzatoria di spesa nei limiti previsti dalla norma finanziaria di cui all'articolo 10.

Al fine di garantire l'erogazione del contributo nei termini e nei limiti previsti dalla legge, le attività disciplinate dall'articolo 4 sono finanziate, per le annualità 2027, 2028 e 2029, nei limiti dell'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 10, comma 2, per un importo di euro 450.000 per ciascuna annualità, a valere sulle risorse iscritte alla Missione 12 (Diritti sociali, politiche sociali e famiglia), Programma 05 (Interventi per le famiglie) del bilancio di previsione 2027-2029, previa adozione delle necessarie variazioni di bilancio da parte della Giunta regionale ai sensi dell'articolo 10, comma 4. L'intervento è configurato come sussidio economico alle famiglie per l'accesso a prestazioni di preservazione della fertilità, e non come spesa sanitaria diretta, pertanto ricade nelle politiche sociali di sostegno alla famiglia, con imputazione alla Missione 12, Programma 05 del bilancio regionale.

La copertura è assicurata prioritariamente mediante riassegnazione interna delle risorse già iscritte nel bilancio regionale per le politiche di salute riproduttiva, famiglia e fertilità. In via subordinata, si procederà mediante rimodulazione di risorse regionali autonome già stanziate per politiche di sostegno alla natalità, alla famiglia e alla salute riproduttiva, in quanto compatibili e coerenti con le finalità della presente legge, nei limiti degli stanziamenti disponibili sui pertinenti capitoli di bilancio individuati dalla Giunta regionale con l'atto di variazione di cui all'articolo 10, comma 4.

L'attuazione degli interventi avviene nel rispetto del limite massimo di spesa autorizzato per ciascuna annualità, pari a euro 450.000. Il numero massimo dei contributi concedibili è determinato annualmente dalla Giunta regionale in relazione alle risorse disponibili, nel rispetto del limite massimo di spesa autorizzato. La Giunta regionale può determinare un numero inferiore di beneficiarie in ragione delle risorse effettivamente disponibili, dandone motivata comunicazione al Consiglio regionale nell'ambito della relazione annuale di cui all'articolo 9, comma 2. Nessun onere può essere sostenuto in eccedenza rispetto agli stanziamenti annualmente approvati con la legge di bilancio regionale.
Le attività disciplinate dagli articoli 5, 6, 7, 8 e 9 non determinano nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale. In particolare:

- il coordinamento della rete regionale dei servizi per la preservazione della fertilità viene realizzato attraverso le strutture del Servizio sanitario regionale già esistenti e nell'ambito della programmazione sanitaria vigente;
- le attività di informazione, prevenzione e sensibilizzazione sono svolte utilizzando le risorse umane, finanziarie e strumentali già disponibili a legislazione vigente;
- la Giornata regionale della fertilità è istituita senza nuovi o maggiori oneri, potendo essere organizzata nell'ambito delle ordinarie attività istituzionali;
- il Tavolo consultivo regionale opera senza corresponsione di compensi, gettoni di presenza, indennità o rimborsi spese ai componenti;
- le attività di monitoraggio e la predisposizione delle relazioni al Consiglio regionale sono assicurate dal Dipartimento competente mediante il personale già in servizio.

Le amministrazioni interessate provvedono pertanto all'attuazione delle disposizioni della legge mediante le risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente.
Per gli esercizi finanziari successivi al 2029, alla copertura degli oneri si provvede, nei limiti delle risorse disponibili e in coerenza con i vincoli del piano di rientro vigente, in sede di approvazione del bilancio di previsione, sulla base dei risultati di monitoraggio di cui all'articolo 9 e della valutazione complessiva che la Giunta regionale è tenuta a presentare al Consiglio regionale entro il terzo anno dall'entrata in vigore della legge. La presente proposta di legge introduce misure sperimentali finalizzate alla tutela della fertilità femminile, distinguendo chiaramente gli interventi di carattere sanitario, disciplinati dalla normativa statale e dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), dagli interventi di natura sociale finanziati con risorse regionali.

1. Quantificazione degli oneri

L'unico onere finanziario diretto derivante dalla proposta di legge è costituito dal contributo economico previsto dall'articolo 4 a favore delle donne residenti in Calabria che sostengano spese per la crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing).

La misura ha carattere sperimentale ed è configurata quale contributo sociale, non costituendo prestazione sanitaria a carico del Servizio sanitario regionale né integrazione dei LEA.

Per tale finalità è autorizzata una spesa massima pari a:

euro 450.000 per l'anno 2027;

euro 450.000 per l'anno 2028;

euro 450.000 per l'anno 2029.

L'onere complessivo del triennio è pertanto pari ad euro 1.350.000.

Lo stanziamento costituisce limite massimo di spesa e non determina diritti soggettivi al beneficio oltre la disponibilità delle risorse autorizzate.

2. Modalità di determinazione del contributo

L'importo unitario del contributo e il numero massimo delle beneficiarie saranno definiti annualmente dalla Giunta regionale con proprio provvedimento attuativo, nel rispetto del limite massimo di spesa autorizzato dalla presente legge.

A titolo meramente esemplificativo:

con un contributo massimo di euro 3.000 potranno essere finanziate fino a 150 beneficiarie annue;

con un contributo massimo di euro 2.500 potranno essere finanziate fino a 180 beneficiarie annue;

con un contributo massimo di euro 2.000 potranno essere finanziate fino a 225 beneficiarie annue.

La concreta individuazione dell'importo sarà effettuata dalla Giunta regionale tenendo conto delle risorse disponibili, del costo medio delle prestazioni e dell'esigenza di garantire la più ampia platea possibile di beneficiarie.

3. Copertura finanziaria

Agli oneri derivanti dall'attuazione dell'articolo 4 si provvede mediante stanziamento di risorse regionali iscritte nella:

Missione 12 – Diritti sociali, politiche sociali e famiglia

Programma 05 – Interventi per le famiglie

nel rispetto dell'equilibrio di bilancio e della normativa vigente in materia di contabilità armonizzata di cui al decreto legislativo 23 giugno 2011, n. 118 e successive modificazioni.

La Giunta regionale provvede, nei limiti delle risorse autorizzate, alle necessarie variazioni di bilancio.

4. Assenza di ulteriori oneri

Le disposizioni contenute negli articoli 5, 6, 7, 8 e 9 non comportano nuovi o maggiori oneri per il bilancio regionale.

5. Compatibilità con la finanza pubblica

La proposta di legge rispetta i principi dell'equilibrio di bilancio di cui all'articolo 81 della Costituzione e alla normativa in materia di contabilità pubblica.

L'autorizzazione di spesa è formulata quale limite massimo non superabile e il numero delle beneficiarie è determinato annualmente dalla Giunta regionale in funzione delle risorse effettivamente disponibili.

La misura non determina effetti finanziari sui Livelli Essenziali di Assistenza né comporta nuovi obblighi a carico del Servizio sanitario regionale, configurandosi esclusivamente quale intervento di natura sociale finanziato con risorse proprie della Regione.

Pertanto, gli effetti finanziari della presente proposta risultano pienamente determinati e compatibili con gli equilibri del bilancio regionale.

**Tab. 1** - Oneri finanziari:

| | Descrizione spese | Tipologia<br>I o C | Carattere temporale<br>A o P | Importo |
|---|---|---|---|---|
| Art. 1 | Norma di carattere ordinamentale. Definisce oggetto e finalità della legge. | | | 0 |
| Art. 2 | Norma di carattere ordinamentale. Reca le definizioni. | | | 0 |
| Art. 3 | Norma di carattere ordinamentale. Individua le beneficiarie e i criteri di accesso. | | | 0 |
| Art. 4 | Norma di spesa. Istituisce il contributo economico per il social freezing. | C | A | 450.000, 00 €<br>per ciascuna<br>annualità |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Art. 5 | L'articolo 5 disciplina il coordinamento della rete regionale dei servizi per la preservazione della fertilità nei casi clinicamente indicati, valorizzando l'integrazione tra aziende sanitarie, rete oncologica e centri di procreazione medicalmente assistita. Norma di carattere ordinamentale. | | | 0 |
| Art. 6 | L'articolo 6 promuove iniziative di informazione, formazione e sensibilizzazione. Prevede interventi di formazione, informazione e sensibilizzazione sulla salute riproduttiva e sulla fertilità, realizzati senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale, nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente. | | | 0 |
| Art. 7 | Norma di carattere ordinamentale. Istituisce la Giornata regionale della fertilità, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale. Le iniziative di informazione e comunicazione promosse in tale occasione sono realizzate nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente. | | | 0 |
| Art. 8 | Norma di carattere ordinamentale. Istituisce il Tavolo consultivo regionale per la fertilità, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale. La partecipazione ai lavori del Tavolo è a titolo gratuito e | | | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | non comporta, in alcun caso, il riconoscimento di indennità o di rimborsi spese. | | | |
| Art. 9 | Norma di carattere ordinamentale. Disciplina il monitoraggio, la valutazione e la clausola valutativa. | | | 0 |
| Art. 10 | Contiene la norma finanziaria. Autorizza la spesa necessaria all'attuazione dell'articolo 4, pari a euro 450.000 per ciascuno degli esercizi 2027, 2028 e 2029, e ne disciplina la copertura. | C | A | 450.000, 00 € per ciascuna annualità |
| Art. 11 | Norma di carattere ordinamentale. Dispone l'entrata in vigore anticipata della legge regionale, attesa l'esigenza di rendere immediatamente efficaci le norme ivi contenute. | | | |

**Tab. 2** - Copertura finanziaria:

| Programma / capitolo | Anno 2027 | Anno 2028 | Anno 2029 | Totale |
|---|---|---|---|---|
| Missione 12<br>Programma 05<br>(U.12.05) | 450.000,00 € | 450.000,00 € | 450.000,00 € | 1.350.000,00 € |
| Totale | 450.000,00 € | 450.000,00 € | 450.000,00 € | 1.350.000,00 € |

**Proposta di Legge recante:**

**" Interventi regionali per la preservazione della fertilità femminile e il sostegno alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing)"**

Art.1

*(Oggetto e finalità).*

1. La Regione Calabria, nel rispetto degli articoli 32 e 117 della Costituzione, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, della normativa statale in materia di livelli essenziali di assistenza (LEA), nonché nell'ambito delle proprie competenze in materia di tutela della salute, politiche sociali e sostegno alla famiglia, promuove interventi diretti a favorire la preservazione della fertilità femminile, la salute riproduttiva e la libertà delle scelte procreative, nel rispetto della programmazione sanitaria regionale e dei vincoli di finanza pubblica.

2. La presente legge disciplina:

a) misure di sostegno economico alla crioconservazione degli ovociti per finalità non terapeutiche (social freezing), quale intervento di carattere sociale volto a favorire la libera pianificazione dei progetti di vita e familiari;

b) misure organizzative e di programmazione finalizzate a garantire, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza e della programmazione sanitaria regionale, la tempestiva presa in carico delle donne che necessitano della preservazione della fertilità per motivi clinici o terapeutici;

c) iniziative di informazione, prevenzione, formazione e monitoraggio in materia di salute riproduttiva e preservazione della fertilità.

3. Le finalità della presente legge sono:

a) favorire una scelta della maternità libera e consapevole;

b) sostenere la prevenzione dell'infertilità evitabile;

c) migliorare l'accessibilità agli interventi di preservazione della fertilità previsti dalla normativa vigente;

d) ridurre le disuguaglianze economiche nell'accesso agli interventi di preservazione della fertilità non coperti dai livelli essenziali di assistenza;

e) contribuire, nell'ambito delle politiche regionali per la famiglia, alla rimozione degli ostacoli che incidono sulle scelte procreative.

## Art. 2

*(Definizioni)*.

1. Ai fini della presente legge si intende per:

a) social freezing: la crioconservazione degli ovociti effettuata in assenza di indicazioni cliniche di preservazione della fertilità, per finalità di pianificazione riproduttiva personale;

b) preservazione della fertilità: l'insieme degli interventi sanitari finalizzati a salvaguardare la capacità riproduttiva delle donne esposte al rischio di infertilità conseguente a patologie o trattamenti sanitari, secondo la normativa statale vigente, i livelli essenziali di assistenza e la programmazione sanitaria regionale;

c) rete dei servizi: il sistema regionale delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate e degli altri soggetti coinvolti nell'attuazione della presente legge, secondo quanto previsto dall'articolo 5.

Art. 3

*(Beneficiarie e criteri di accesso)*.

1. Possono accedere al contributo economico di cui all'articolo 4 le donne residenti nel territorio della Regione Calabria al momento della presentazione della domanda e iscritte al Servizio sanitario regionale, nei limiti delle risorse annualmente disponibili e secondo i criteri stabiliti dalla presente legge e dagli atti attuativi della Giunta regionale.
2. Il requisito di cui al comma 1 si applica esclusivamente all'accesso al contributo economico previsto dall'articolo 4 e non costituisce condizione per l'accesso ai servizi e ai percorsi di presa in carico disciplinati dall'articolo 5, che sono garantiti secondo la normativa statale vigente, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza e della programmazione sanitaria regionale.
3. Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, la Giunta regionale, con propria deliberazione, disciplina:
a) i requisiti anagrafici per l'accesso al contributo di cui all'articolo 4, tenendo conto delle evidenze scientifiche relative all'efficacia della preservazione della fertilità;
b) i criteri di priorità per l'accesso al contributo, nel rispetto dei principi di imparzialità, trasparenza e parità di trattamento, attribuendo priorità alle richiedenti in possesso di un indicatore della situazione economica equivalente (ISEE) non superiore alla soglia individuata dalla medesima deliberazione;
c) il numero massimo annuale delle beneficiarie, determinato in relazione alle risorse finanziarie disponibili ai sensi dell'articolo 10;
d) le modalità e i termini di presentazione delle domande, la documentazione da allegare, le procedure di formazione delle graduatorie e di erogazione del contributo;
e) le modalità di raccolta, trattamento e conservazione dei dati personali, nel rispetto del Regolamento (UE) 2016/679 e del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196.

Art. 4

*(Contributo regionale per la crioconservazione degli ovociti a fini non terapeutici)*.

1. La Regione, nell'ambito delle politiche regionali di sostegno alla salute riproduttiva, alla famiglia e alla natalità, riconosce, nei limiti delle risorse annualmente stanziate ai sensi dell'articolo 10, un contributo economico a favore delle donne in possesso dei requisiti di cui all'articolo 3 per le spese sostenute per la

crioconservazione degli ovociti effettuata in assenza di indicazioni cliniche di preservazione della fertilità (social freezing).

2. Il contributo di cui al presente articolo costituisce una misura di sostegno economico di natura sociale finanziata con risorse regionali proprie. Esso non costituisce prestazione sanitaria a carico del Servizio sanitario regionale, non modifica né integra i livelli essenziali di assistenza (LEA) e non comporta nuovi o maggiori obblighi a carico del Servizio sanitario regionale.

3. Il contributo è concedibile una sola volta per ciascuna beneficiaria, fino all'importo massimo stabilito dalla presente legge e comunque entro i limiti delle risorse finanziarie annualmente disponibili e del numero massimo delle beneficiarie determinato ai sensi dell'articolo 3, comma 3, lettera c).

4. Le spese ammissibili riguardano esclusivamente le prestazioni di prelievo e crioconservazione degli ovociti eseguite presso strutture autorizzate ai sensi della normativa vigente e, ove previsto, accreditate con il Servizio sanitario nazionale. Restano ferme le disposizioni della legge 19 febbraio 2004, n. 40, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 e della restante normativa statale ed europea in materia di qualità e sicurezza delle cellule riproduttive umane.

5. Con la deliberazione della Giunta regionale di cui all'articolo 3 sono disciplinati:

a) l'importo massimo del contributo concedibile entro il limite autorizzato dalla presente legge;

b) le spese ammissibili e quelle escluse;

c) le modalità di erogazione del contributo, anche mediante rimborso delle spese documentate ovvero altre modalità idonee a garantirne la tracciabilità e la trasparenza;

d) le modalità di controllo sulla regolarità delle domande e sulla rendicontazione delle spese sostenute

## Art.5

*(Programmazione regionale e coordinamento della rete dei servizi per la preservazione della fertilità).*

1. La Regione, nell'ambito delle proprie competenze in materia di organizzazione e programmazione del Servizio sanitario regionale e nel rispetto della normativa statale vigente, promuove il coordinamento dei servizi coinvolti nei percorsi di preservazione della fertilità per indicazioni cliniche, assicurando l'integrazione tra la rete oncologica regionale, i centri di procreazione medicalmente assistita autorizzati ai sensi della normativa vigente, le aziende del Servizio sanitario regionale, i consultori familiari e gli altri servizi sanitari interessati.

2. La Giunta regionale, nell'ambito degli strumenti di programmazione sanitaria regionale, definisce le modalità organizzative e di coordinamento della rete dei servizi di cui al comma 1, al fine di favorire la tempestiva presa in carico delle pazienti, la continuità assistenziale e l'uniformità dei percorsi sul territorio regionale, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza e delle linee di indirizzo nazionali.

3. Restano ferme le disposizioni della legge 19 febbraio 2004, n. 40, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, della legge 22 dicembre 2017, n. 219, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, nonché della restante normativa statale ed europea vigente in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie, qualità e sicurezza delle cellule e dei tessuti umani, consenso informato e protezione dei dati personali.
4. La Regione promuove, nell'ambito della programmazione sanitaria regionale e compatibilmente con le risorse disponibili, l'utilizzo di strumenti di sanità digitale e di telemedicina, nel rispetto della normativa statale vigente e degli accordi sanciti in sede di Conferenza Stato-Regioni, al fine di migliorare l'accessibilità ai servizi e il coordinamento tra le strutture della rete.

Art. 6

*(Formazione, informazione e sensibilizzazione).*

1. La Regione promuove, nell'ambito delle proprie competenze e nei limiti delle risorse disponibili a legislazione vigente, iniziative di informazione, prevenzione e sensibilizzazione sui temi della salute riproduttiva, della fertilità e della preservazione della fertilità, in coerenza con gli indirizzi della programmazione sanitaria nazionale e regionale.
2. Le iniziative di cui al comma 1 sono rivolte alla popolazione, con particolare attenzione ai giovani, e possono essere realizzate anche mediante strumenti digitali, campagne informative, attività di educazione sanitaria e diffusione di materiali divulgativi.
3. Per il perseguimento delle finalità della presente legge, la Regione può promuovere accordi e protocolli di collaborazione con enti locali, aziende del Servizio sanitario regionale, università, istituzioni scolastiche, ordini e collegi professionali, enti del Terzo settore, società scientifiche e associazioni operanti nei settori della salute riproduttiva e della fertilità, nel rispetto delle rispettive competenze.
4. La Regione favorisce, nell'ambito della programmazione sanitaria regionale e senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale, iniziative di formazione continua rivolte agli operatori del Servizio sanitario regionale sui temi della preservazione della fertilità, dell'oncofertilità e dell'orientamento delle pazienti ai servizi competenti, anche nell'ambito del sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM).

Art. 7

*(Giornata regionale della fertilità).*

1. È istituita la Giornata regionale della fertilità, da celebrarsi annualmente il 22 settembre, in concomitanza con la Giornata nazionale dedicata alla fertilità, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale.

2. In occasione della Giornata regionale, la Regione promuove iniziative di informazione, prevenzione e sensibilizzazione sui temi della salute riproduttiva, della fertilità e della preservazione della fertilità, anche in collaborazione con gli enti e i soggetti di cui all'articolo 6, comma 3.
3. La Regione può concedere il patrocinio non oneroso alle iniziative promosse da enti pubblici, istituzioni, associazioni ed enti del Terzo settore che perseguano finalità coerenti con la presente legge, secondo criteri stabiliti dalla Giunta regionale.

Art. 8

*(Tavolo consultivo regionale per la salute riproduttiva e la preservazione della fertilità).*

1. Presso il dipartimento regionale competente in materia di salute è istituito, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale, il Tavolo consultivo regionale per la salute riproduttiva e la preservazione della fertilità.
2. Il Tavolo svolge funzioni consultive e propositive nei confronti della Giunta regionale e, in particolare:
a) formula proposte per il miglioramento delle politiche regionali in materia di salute riproduttiva e preservazione della fertilità;
b) esprime osservazioni sull'attuazione della presente legge;
c) promuove il confronto tra le amministrazioni pubbliche, le strutture sanitarie, le università, gli ordini professionali, le società scientifiche e gli enti del Terzo settore;
d) propone iniziative di informazione e formazione coerenti con la presente legge.
3. La composizione e le modalità di funzionamento del Tavolo sono definite con deliberazione della Giunta regionale, assicurando la rappresentanza delle amministrazioni e dei soggetti maggiormente coinvolti nell'attuazione della presente legge, nonché il rispetto del principio di equilibrio di genere.
4. La partecipazione al Tavolo è a titolo gratuito e non comporta la corresponsione di compensi, gettoni di presenza, indennità o rimborsi spese.

Art. 9

*(Monitoraggio e clausola valutativa).*

1. La Giunta regionale assicura il monitoraggio dell'attuazione della presente legge, con particolare riferimento:
a) al numero dei contributi concessi ai sensi dell'articolo 4;
b) all'utilizzo delle risorse finanziarie stanziate;
c) allo stato di attuazione delle iniziative di informazione, formazione e coordinamento previste dalla presente legge.

2. Entro il 31 marzo di ciascun anno la Giunta regionale trasmette al Consiglio regionale una relazione sullo stato di attuazione della presente legge, contenente, in particolare:
a) i dati relativi ai contributi concessi, distinti per classi di età e fasce ISEE;
b) le risorse impiegate e gli eventuali scostamenti rispetto alle previsioni di bilancio;
c) le iniziative realizzate ai sensi degli articoli 5, 6 e 7;
d) le eventuali criticità emerse nell'attuazione della legge e le misure adottate per il loro superamento.
3. Entro il terzo anno dall'entrata in vigore della presente legge la Giunta regionale presenta al Consiglio regionale una relazione valutativa sull'efficacia delle misure introdotte e, ove necessario, formula proposte di aggiornamento della disciplina.

Art.10

*(Disposizioni finanziarie).*

1. Agli oneri derivanti dall'attuazione dell'articolo 4, pari a euro 450.000 per ciascuno degli esercizi 2027, 2028 e 2029, si provvede, nei limiti delle risorse annualmente autorizzate con la legge di bilancio regionale e iscritte negli appositi stanziamenti della Missione 12 «Diritti sociali, politiche sociali e famiglia», Programma 5 «Interventi per le famiglie», nel rispetto dei principi di equilibrio di bilancio e della normativa vigente in materia di contabilità pubblica.
2. Per il finanziamento del contributo di cui all'articolo 4 è autorizzata la spesa massima di 450.000 euro annui per ciascuno degli esercizi 2027, 2028 e 2029.
3. Le attività previste dagli articoli 5, 6, 7 e 8 sono svolte nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e non comportano nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale.
4. La Giunta regionale è autorizzata ad apportare le variazioni di bilancio necessarie all'attuazione della presente legge nei limiti delle risorse annualmente autorizzate.
5. Il numero massimo dei contributi concedibili è determinato annualmente dalla Giunta regionale in relazione alle risorse disponibili, nel rispetto del limite massimo di spesa autorizzato.

Art.11

*(Entrata in vigore).*

1. La presente legge entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nel Bollettino ufficiale telematico della Regione Calabria.

**F.to Sergio Ferrari**

NORMATTIVA
IL PORTALE DELLA LEGGE VIGENTE

# LEGGE 19 febbraio 2004 , n. 40

Norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Vigente al : 8-9-2026

CAPO I

PRINCIPI GENERALI

La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica hanno approvato;

**IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA**

**Promulga**

la seguente legge:

**Art. 1**

(Finalità).

**1.** Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana è consentito il ricorso alla procreazione medicalmente assistita, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla presente legge, che assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito. **((5))**

**2.** Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità. **((5))**

---

AGGIORNAMENTO (5)

La Corte Costituzionale, con sentenza 14 maggio - 5 giugno 2015, n. 96 (in G.U. 1ª s.s. 10/6/2015, n. 23), ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza), accertate da apposite strutture pubbliche".

**Art. 2**

(Interventi contro la sterilità e la infertilità).

**1.** Il Ministro della salute, sentito il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, può promuovere ricerche sulle cause patologiche, psicologiche, ambientali e sociali dei fenomeni della sterilità e della infertilità e favorire gli interventi necessari per rimuoverle nonché per ridurne l'incidenza, può incentivare gli studi e le ricerche sulle tecniche di crioconservazione dei gameti e può altresì promuovere campagne di informazione e di prevenzione dei fenomeni della sterilità e della infertilità.

**2.** Per le finalità di cui al comma 1 è autorizzata la spesa massima di 2 milioni di euro a decorrere dal 2004.

**3.** All'onere derivante dall'attuazione del comma 2 si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le

occorrenti variazioni di bilancio.

**Art. 3**

(Modifica alla legge 29 luglio 1975, n. 405).

**1.** Al primo comma dell'articolo 1 della legge 29 luglio 1975, n. 405, sono aggiunte, in fine, le seguenti lettere:

"d-bis) l'informazione e l'assistenza riguardo ai problemi della sterilità e della infertilità umana, nonché alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;

d-ter) l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare".

**2.** Dall'attuazione del presente articolo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

CAPO II

ACCESSO ALLE TECNICHE

**Art. 4**

(Accesso alle tecniche).

**1.** Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico. **((5))**

**2.** Le tecniche di procreazione medicalmente assistita sono applicate in base ai seguenti principi:

a) gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;

b) consenso informato, da realizzare ai sensi dell'articolo 6.

**3.** È vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo. (4)

---

AGGIORNAMENTO (4)

La Corte Costituzionale, con sentenza 9 aprile - 10 giugno 2014, n. 162 (in G.U. 1ª s.s. 18/06/2014, n. 26) ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del presente articolo, comma 3, "nella parte in cui stabilisce per la coppia di cui all'art. 5, comma 1, della medesima legge, il divieto del ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, qualora sia stata diagnosticata una patologia che sia causa di sterilità o infertilità assolute ed irreversibili".

---

AGGIORNAMENTO (5)

La Corte Costituzionale, con sentenza 14 maggio - 5 giugno 2015, n. 96 (in G.U. 1ª s.s. 10/6/2015, n. 23), ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza), accertate da apposite strutture pubbliche".

**Art. 5**

(Requisiti soggettivi).

**1.** Fermo restando quanto stabilito dall'articolo 4, comma 1, possono accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi.

**Art. 6**

(Consenso informato).

**1.** Per le finalità indicate dal comma 3, prima del ricorso ed in ogni fase di applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita il medico informa in maniera dettagliata i soggetti di cui all'articolo 5 sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulle probabilità di successo e sui rischi dalle stesse derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro. Alla coppia deve essere prospettata la possibilità di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, e successive modificazioni, come alternativa alla procreazione medicalmente assistita. Le informazioni di cui al presente comma e quelle concernenti il grado di invasività delle tecniche nei confronti della donna e dell'uomo devono essere fornite per ciascuna delle tecniche applicate e in modo tale da garantire il formarsi di una volontà consapevole e consapevolmente espressa.

**2.** Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera procedura qualora si tratti di strutture private autorizzate.

**3.** La volontà di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura, secondo modalità definite con decreto dei Ministri della giustizia e della salute, adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente

legge. Tra la manifestazione della volontà e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento della fecondazione dell'ovulo.

**4.** Fatti salvi i requisiti previsti dalla presente legge, il medico responsabile della struttura può decidere di non procedere alla procreazione medicalmente assistita, esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario. In tale caso deve fornire alla coppia motivazione scritta di tale decisione.

**5.** Ai richiedenti, al momento di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, devono essere esplicitate con chiarezza e mediante sottoscrizione le conseguenze giuridiche di cui all'articolo 8 e all'articolo 9 della presente legge.

**Art. 7**

(Linee guida).

**1.** Il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, e previo parere del Consiglio superiore di sanità, definisce, con proprio decreto, da emanare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

**2.** Le linee guida di cui al comma 1 sono vincolanti per tutte le strutture autorizzate.

**3.** Le linee guida sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica, con le medesime procedure di cui al comma 1.

CAPO III

DISPOSIZIONI CONCERNENTI LA TUTELA DEL NASCITURO

**Art. 8**

(Stato giuridico del nato).

**1.** I nati a seguito dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita hanno lo stato di figli nati nel matrimonio o di figli riconosciuti della coppia che ha espresso la volontà di ricorrere alle tecniche medesime ai sensi dell'articolo 6.

**((9))**

---

AGGIORNAMENTO (9)

La Corte costituzionale con sentenza 10 marzo - 22 maggio 2025, n. 68 (in G.U. 1ª s.s. 28/5/2025, n. 22) ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale dell'art. 8 della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui non prevede che pure il nato in Italia da donna che ha fatto ricorso all'estero, in osservanza delle norme ivi vigenti, a tecniche di procreazione medicalmente assistita ha lo stato di figlio riconosciuto anche della donna che, del pari, ha espresso il preventivo consenso al ricorso alle tecniche medesime e alla correlata assunzione di responsabilità genitoriale".

**Art. 9**

Divieto del disconoscimento della paternità e dell'anonimato della madre).

**1.** Qualora si ricorra a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, il coniuge o il convivente il cui consenso è ricavabile da atti concludenti non può esercitare l'azione di disconoscimento della paternità nei casi previsti dall'articolo 235, primo comma, numeri 1) e 2), del codice civile, né l'impugnazione di cui all'articolo 263 dello stesso codice. **((5))**

**2.** La madre del nato a seguito dell'applicazione di tecniche di procreazione medicalmente assistita non può dichiarare la volontà di non essere nominata, ai sensi dell'articolo 30, comma 1, del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 2000, n. 396.

**3.** In caso di applicazione di tecniche di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, 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. **((5))**

---

AGGIORNAMENTO (5)

La Corte Costituzionale, con sentenza 9 aprile - 10 giugno 2014, n. 162 (in G.U. 1a s.s. 18/06/2014, n. 26) ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del presente articolo, commi 1 e 3, "limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3»".

## CAPO IV
## REGOLAMENTAZIONE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

### Art. 10

(Strutture autorizzate).

**1.** Gli interventi di procreazione medicalmente assistita sono realizzati nelle strutture pubbliche e private autorizzate dalle regioni e iscritte al registro di cui all'articolo 11.

**2.** Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano definiscono con proprio atto, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge:

a) i requisiti tecnico-scientifici e organizzativi delle strutture;

b) le caratteristiche del personale delle strutture;

c) i criteri per la determinazione della durata delle autorizzazioni e dei casi di revoca delle stesse;

d) i criteri per lo svolgimento dei controlli sul rispetto delle disposizioni della presente legge e sul permanere dei requisiti tecnico-scientifici e organizzativi delle strutture.

**Art. 11**

(Registro).

**1.** È istituito, con decreto del Ministro della salute, presso l'Istituto superiore di sanità, il registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime.

**2.** L'iscrizione al registro di cui al comma 1 è obbligatoria.

**3.** L'Istituto superiore di sanità raccoglie e diffonde, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti.

**4.** L'Istituto superiore di sanità raccoglie le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte delle società scientifiche e degli utenti riguardanti la procreazione medicalmente assistita.

**5.** Le strutture di cui al presente articolo sono tenute a fornire agli osservatori epidemiologici regionali e all'Istituto superiore di sanità i dati necessari per le finalità indicate dall'articolo 15 nonché ogni altra informazione necessaria allo svolgimento delle funzioni di controllo e di ispezione da parte delle autorità competenti.

**6.** All'onere derivante dall'attuazione del presente articolo, determinato nella misura massima di 154.937 euro a decorrere dall'anno 2004, si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle

finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

CAPO V

DIVIETI E SANZIONI

**Art. 12**

(Divieti generali e sanzioni).

**1.** Chiunque a qualsiasi titolo utilizza a fini procreativi gameti di soggetti estranei alla coppia richiedente, in violazione di quanto previsto dall'articolo 4, comma 3, è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 300.000 a 600.000 euro. (5)

**2.** Chiunque a qualsiasi titolo, in violazione dell'articolo 5, applica tecniche di procreazione medicalmente assistita a coppie i cui componenti non siano entrambi viventi o uno dei cui componenti sia minorenne ovvero che siano composte da soggetti dello stesso sesso o non coniugati o non conviventi è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 200.000 a 400.000 euro.

**3.** Per l'accertamento dei requisiti di cui al comma 2 il medico si avvale di una dichiarazione sottoscritta dai soggetti richiedenti. In caso di dichiarazioni mendaci si applica l'articolo 76, commi 1 e 2, del testo unico delle disposizioni legislative e regolamentari in materia di documentazione amministrativa, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445.

**4.** Chiunque applica tecniche di procreazione medicalmente assistita senza avere raccolto il consenso secondo le modalità di cui all'articolo 6 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 5.000 a 50.000 euro.

**5.** Chiunque a qualsiasi titolo applica tecniche di procreazione medicalmente assistita in strutture diverse da quelle di cui all'articolo 10 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 100.000 a

300.000 euro.

**6.** Chiunque, in qualsiasi forma, realizza, organizza o pubblicizza la commercializzazione di gameti o di embrioni o la surrogazione di maternità è punito con la reclusione da tre mesi a due anni e con la multa da 600.000 a un milione di euro. **((Se i fatti di cui al periodo precedente, con riferimento alla surrogazione di maternità, sono commessi all'estero, il cittadino italiano è punito secondo la legge italiana))**.

**7.** Chiunque realizza un processo volto ad ottenere un essere umano discendente da un'unica cellula di partenza, eventualmente identico, quanto al patrimonio genetico nucleare, ad un altro essere umano in vita o morto, è punito con la reclusione da dieci a venti anni e con la multa da 600.000 a un milione di euro. Il medico è punito, altresì, con l'interdizione perpetua dall'esercizio della professione.

**8.** Non sono punibili l'uomo o la donna ai quali sono applicate le tecniche nei casi di cui ai commi 1, 2, 4 e 5.

**9.** È disposta la sospensione da uno a tre anni dall'esercizio professionale nei confronti dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno degli illeciti di cui al presente articolo, salvo quanto previsto dal comma 7.

**10.** L'autorizzazione concessa ai sensi dell'articolo 10 alla struttura al cui interno è eseguita una delle pratiche vietate ai sensi del presente articolo è sospesa per un anno. Nell'ipotesi di più violazioni dei divieti di cui al presente articolo o di recidiva l'autorizzazione può essere revocata.

---

AGGIORNAMENTO (5)

La Corte Costituzionale, con sentenza 9 aprile - 10 giugno 2014, n. 162 (in G.U. 1a s.s. 18/06/2014, n. 26) ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del presente articolo, comma 1, "nei limiti di cui in motivazione".

CAPO VI

MISURE DI TUTELA DELL'EMBRIONE

**Art. 13**

(Sperimentazione sugli embrioni umani).

**1.** È vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano.

**2.** 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 qualora non siano disponibili metodologie alternative.

**3.** Sono, comunque, vietati:

a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge;

b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo; **((6))**

c) interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca;

d) la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere.

**4.** La violazione dei divieti di cui al comma 1 è punita con la reclusione da due a sei anni e con la multa da 50.000 a 150.000 euro.

In caso di violazione di uno dei divieti di cui al comma 3 la pena è aumentata. Le circostanze attenuanti

concorrenti con le circostanze aggravanti previste dal comma 3 non possono essere ritenute equivalenti o prevalenti rispetto a queste. **((6))**

**5.** È disposta la sospensione da uno a tre anni dall'esercizio professionale nei confronti dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno degli illeciti di cui al presente articolo.

---

AGGIORNAMENTO (6)

La Corte Costituzionale, con sentenza 21 ottobre - 11 novembre 2015, n. 229 (in G.U. 1ª s.s. 18/11/2015, n. 46), ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale dell'art. 13, commi 3, lettera b), e 4 della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui contempla come ipotesi di reato la condotta di selezione degli embrioni anche nei casi in cui questa sia esclusivamente finalizzata ad evitare l'impianto nell'utero della donna di embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela della maternità e sulla interruzione della gravidanza) e accertate da apposite strutture pubbliche".

**Art. 14**

(Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni)

**1.** È vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n. 194.

**2.** Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'articolo 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre. **((1))**

**3.** Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile.

**((1))**

**4.** Ai fini della presente legge sulla procreazione medicalmente assistita è vietata la riduzione embrionaria di gravidanze plurime, salvo nei casi previsti dalla legge 22 maggio 1978, n. 194.

**5.** I soggetti di cui all'articolo 5 sono informati sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero.

**6.** La violazione di uno dei divieti e degli obblighi di cui ai commi precedenti è punita con la reclusione fino a tre anni e con la multa da 50.000 a 150.000 euro.

**7.** È disposta la sospensione fino ad un anno dall'esercizio professionale nei confronti dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno dei reati di cui al presente articolo.

**8.** È consentita la crioconservazione dei gameti maschile e femminile, previo consenso informato e scritto.

**9.** La violazione delle disposizioni di cui al comma 8 è punita con la sanzione amministrativa pecuniaria da 5.000 a 50.000 euro.

---

AGGIORNAMENTO (1)

La Corte costituzionale, con sentenza 1 aprile-8 maggio 2009, n. 151 (in G.U. 1a s.s. 13/5/2009, n. 19) ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del comma 2 del presente articolo "limitatamente alle parole "ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre"".
Ha inoltre dichiarato l'illegittimità costituzionale del comma 3 del presente articolo "nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna".

CAPO VII

DISPOSIZIONI FINALI E TRANSITORIE

**Art. 15**

(Relazione al Parlamento).

**1.** L'Istituto superiore di sanità predispone, entro il 28 febbraio di ciascun anno, una relazione annuale per il Ministro della salute in base ai dati raccolti ai sensi dell'articolo 11, comma 5, sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati. **((2))**

**2.** Il Ministro della salute, sulla base dei dati indicati al comma 1, presenta entro il 30 giugno di ogni anno una relazione al Parlamento sull'attuazione della presente legge.

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.L. 29 dicembre 2010, n. 225, convertito con modificazioni dalla L. 26 febbraio 2011, n. 10, ha disposto (con l'art. 1, comma 1), in relazione al comma 1, del presente articolo, che "È fissato al 31 marzo 2011 il termine di scadenza dei termini e dei regimi giuridici indicati nella tabella 1 allegata con scadenza in data anteriore al 15 marzo 2011".

Ha inoltre disposto (con l'art. 2, comma 1-quinquies) che il termine di cui al comma 1 del presente articolo è prorogato al 30 aprile 2011.

**Art. 16**

(Obiezione di coscienza).

**1.** Il personale sanitario ed esercente le attività sanitarie ausiliarie non è tenuto a prendere parte alle procedure per l'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita disciplinate dalla presente legge quando sollevi obiezione di coscienza con preventiva dichiarazione. La dichiarazione dell'obiettore deve essere comunicata entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge al direttore dell'azienda unità sanitaria locale o dell'azienda ospedaliera, nel caso di personale dipendente, al direttore sanitario, nel caso di personale dipendente da strutture private autorizzate o accreditate.

**2.** L'obiezione può essere sempre revocata o venire proposta anche al di fuori dei termini di cui al comma 1, ma in tale caso la dichiarazione produce effetto dopo un mese dalla sua presentazione agli organismi di cui al comma 1.

**3.** L'obiezione di coscienza esonera il personale sanitario ed esercente le attività sanitarie ausiliarie dal compimento delle procedure e delle attività specificatamente e necessariamente dirette a determinare l'intervento di procreazione medicalmente assistita e non dall'assistenza antecedente e conseguente l'intervento.

**Art. 17**

(Disposizioni transitorie).

**1.** Le strutture e i centri iscritti nell'elenco predisposto presso l'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'ordinanza del Ministro della sanità del 5 marzo 1997, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 55 del 7 marzo 1997, sono autorizzati ad applicare le tecniche di procreazione medicalmente assistita, nel rispetto delle disposizioni della presente legge, fino al nono mese successivo alla data di entrata in vigore della presente legge.

**2.** Entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, le strutture e i centri di cui al comma 1 trasmettono al Ministero della salute un elenco contenente l'indicazione numerica degli

embrioni prodotti a seguito dell'applicazione di tecniche di procreazione medicalmente assistita nel periodo precedente la data di entrata in vigore della presente legge, nonché, nel rispetto delle vigenti disposizioni sulla tutela della riservatezza dei dati personali, l'indicazione nominativa di coloro che hanno fatto ricorso alle tecniche medesime a seguito delle quali sono stati formati gli embrioni. La violazione della disposizione del presente comma è punita con la sanzione amministrativa pecuniaria da 25.000 a 50.000 euro.

**3.** Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, definisce, con proprio decreto, le modalità e i termini di conservazione degli embrioni di cui al comma 2.

**Art. 18**

(Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita).

**1.** Al fine di favorire l'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita da parte dei soggetti di cui all'articolo 5, presso il Ministero della salute è istituito il Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita. Il Fondo è ripartito tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sulla base di criteri determinati con decreto del Ministro della salute, da emanare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

**2.** Per la dotazione del Fondo di cui al comma 1 è autorizzata la spesa di 6,8 milioni di euro a decorrere dall'anno 2004. **((7))**

**3.** All'onere derivante dall'attuazione del presente articolo si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento

relativo al Ministero medesimo. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserita nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 19 febbraio 2004

CIAMPI

Berlusconi, Presidente del Consiglio dei Ministri

Visto, il Guardasigilli: Castelli

---

AGGIORNAMENTO (7)

La L. 30 dicembre 2020, n. 178 ha disposto (con l'art. 1, comma 450) che "Al fine di riconoscere un contributo, nella misura massima stabilita con il decreto di cui al comma 451, alle coppie con infertilità e sterilità per consentire l'accesso alle prestazioni di cura e diagnosi dell'infertilità e della sterilità, in particolare alle coppie residenti in regioni dove tali prestazioni non sono state ancora inserite nei livelli essenziali di assistenza o risultano insufficienti al fabbisogno, la dotazione del Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita, di cui all'articolo 18 della legge 19 febbraio 2004, n. 40, è incrementata di 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023".

NORMATTIVA
IL PORTALE DELLA LEGGE VIGENTE

# DECRETO LEGISLATIVO 30 dicembre 1992 , n. 502

Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421.

Vigente al : 8-9-2026

TITOLO I

ORDINAMENTO

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 1 dicembre 1992;

Acquisito il parere delle commissioni permanenti della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 23 dicembre 1992;

Sulla proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del tesoro;

## EMANA

il seguente decreto legislativo:

**Art. 1**

(Tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza)

**1.** La tutela della salute come diritto fondamentale dell'individuo ed interesse della collettività è garantita, nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana, attraverso il Servizio sanitario nazionale, quale complesso delle funzioni e delle attività assistenziali dei Servizi sanitari regionali e delle altre funzioni e attività svolte dagli enti ed istituzioni di rilievo nazionale, nell'ambito dei conferimenti previsti dal decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, nonché delle funzioni conservate allo Stato dal medesimo decreto.

**2.** Il Servizio sanitario nazionale assicura, attraverso le risorse finanziarie pubbliche individuate ai sensi del comma 3 e in coerenza con i principi e gli obiettivi indicati dagli articoli 1 e 2 della legge 23 dicembre 1978, n.833, i livelli essenziali e uniformi di assistenza definiti dal Piano sanitario nazionale nel rispetto dei principi della dignità della persona umana, **((della centralità della persona umana, della umanizzazione della cura, della soddisfazione dei bisogni complessivi del malato,))** del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse.

**3.** L'individuazione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza assicurati dal Servizio sanitario nazionale, per il periodo di validità del Piano sanitario nazionale, è effettuata contestualmente all'individuazione delle risorse finanziarie destinate al Servizio sanitario nazionale, nel rispetto delle compatibilità finanziarie definite per l'intero sistema di finanza pubblica nel Documento di programmazione economico finanziaria. Le prestazioni sanitarie comprese nei livelli essenziali di assistenza sono garantite dal Servizio sanitario nazionale a titolo gratuito o con partecipazione alla spesa, nelle forme e secondo le modalità previste dalla legislazione vigente.

**4.** Le regioni, singolarmente o attraverso strumenti di autocoordinamento, elaborano proposte per la predisposizione del Pi- ano sanitario nazionale, con riferimento alle esigenze del livello territoriale

considerato e alle funzioni interregionali da assicurare prioritariamente, anche sulla base delle indicazioni del Piano vigente e dei livelli essenziali di assistenza individuati in esso o negli atti che ne costituiscono attuazione. Le regioni trasmettono al Ministro della sanità, entro il 31 marzo di ogni anno, la relazione annuale sullo stato di attuazione del piano sanitario regionale, sui risultati di gestione e sulla spesa prevista per l'anno successivo.

**5.** Il Governo, su proposta del Ministro della sanità, sentite le commissioni parlamentari competenti per la materia, le quali si esprimono entro trenta giorni dalla data di trasmissione dell'atto, nonché le confederazioni sindacali maggiormente rappresentative, le quali rendono il parere entro venti giorni, predispone il piano sanitario nazionale, tenendo conto delle proposte trasmesse dalle regioni entro il 31 luglio dell'ultimo anno di vigenza del piano precedente, nel rispetto di quanto stabilito dal comma 4. Il Governo, ove si discosti dal parere delle commissioni parlamentari, è tenuto a motivare. Il piano è adottato ai sensi dell'articolo 1 della legge 12 gennaio 1991, n.13, d'intesa con la Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281.

**6.** I livelli essenziali di assistenza comprendono le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni relativi alle aree di offerta individuate dal Piano sanitario nazionale. Tali livelli comprendono, per il 1998-2000:

a) l'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro;

b ) l'assistenza distrettuale;

c) l'assistenza ospedaliera.

**7.** Sono posti a carico del Servizio sanitario le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni sanitarie che presentano, per specifiche condizioni cliniche o di rischio, evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute, a livello individuale o collettivo, a fronte delle risorse impiegate. Sono esclusi dai livelli di assistenza erogati a carico del Servizio sanitario nazionale le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni sanitarie che:

a) non rispondono a necessità assistenziali tutelate in base ai principi ispiratori del Servizio sanitario nazionale di cui al comma 2;

b) non soddisfano il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza, ovvero la cui efficacia non è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili o sono utilizzati per soggetti le cui condizioni

cliniche non corrispondono alle indicazioni raccomandate;

c) in presenza di altre forme di assistenza volte a soddisfare le medesime esigenze, non soddisfano il principio dell'economicità nell'impiego delle risorse, ovvero non garantiscono un uso efficiente delle risorse quanto a modalità di organizzazione ed erogazione dell'assistenza.

**8.** Le prestazioni innovative per le quali non sono disponibili sufficienti e definitive evidenze scientifiche di efficacia possono essere erogate in strutture sanitarie accreditate dal Servizio sanitario nazionale esclusivamente nell'ambito di appositi programmi di sperimentazione autorizzati dal Ministero della sanità.

**9.** Il Piano sanitario nazionale ha durata triennale ed è adottato dal Governo entro il 30 novembre dell'ultimo anno di vigenza del Pi- ano precedente. Il Piano sanitario nazionale può essere modificato nel corso del triennio con la procedura di cui al comma 5.

**10.** Il Piano sanitario nazionale indica:

a) le aree prioritarie di intervento, anche ai fini di una progressiva riduzione delle diseguaglianze sociali e territoriali nei confronti della salute;

b) i livelli essenziali di assistenza sanitaria da assicurare per il triennio di validità dei Piano;

c) la quota capitaria di finanziamento per ciascun anno di validità del Piano e la sua disaggregazione per livelli di assistenza;

d) gli indirizzi finalizzati a orientare il Servizio sanitario nazionale verso il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza, anche attraverso la realizzazione di progetti di interesse sovraregionale;

e) i progetti-obiettivo, da realizzare anche mediante l'integrazione funzionale e operativa dei servizi sanitari e dei servizi socioassistenziali degli enti locali;

f) le finalità generali e i settori principali della ricerca biomedica e sanitaria, prevedendo altresì il relativo programma di ricerca;

g) le esigenze relative alla formazione di base e gli indirizzi relativi alla formazione continua del personale, nonché al fabbisogno e alla valorizzazione delle risorse umane;

h) le linee guida **((, i modelli organizzativi e gestionali))** e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli

essenziali di assistenza **((, secondo i principi di umanizzazione della cura e di integrazione delle specializzazioni per valorizzare la centralità della persona umana))**;

i) i criteri e gli indicatori per la verifica dei livelli di assistenza assicurati in rapporto a quelli previsti.

**11.** I progetti obiettivo previsti dal Piano sanitario nazionale sono adottati dal Ministro della sanità con decreto di natura non regolamentare, di concerto con il Ministro del tesoro, del bilancio e della programmazione economica e con gli altri Ministri competenti per materia, d'intesa con la Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281.

**12.** La Relazione sullo stato sanitario del Paese, predisposta annualmente dal Ministro della sanità:

a) illustra le condizioni di salute della popolazione presente sul territorio nazionale;

b) descrive le risorse impiegate e le attività svolte dal Servizio sanitario nazionale;

C) espone i risultati conseguiti rispetto agli obiettivi fissati dal Piano sanitario nazionale;

d) riferisce sui risultati conseguiti dalle regioni in riferimento all'attuazione dei piani sanitari regionali;

e) fornisce indicazioni per l'elaborazione delle politiche sanitarie e la programmazione degli interventi.

**13.** Il Piano sanitario regionale rappresenta il piano strategico degli interventi per gli obiettivi di salute e il funzionamento dei servizi per soddisfare le esigenze specifiche della popolazione regionale anche in riferimento agli obiettivi del Piano sanitario nazionale. Le regioni, entro centocinquanta giorni dalla data di entrata in vigore del Piano sanitario nazionale, adottano o adeguano i Piani sanitari regionali, prevedendo forme di partecipazione delle autonomie locali, ai sensi dell'articolo 2, comma 2-bis, nonché delle formazioni sociali private non aventi scopo di lucro impegnate nel campo dell'assistenza sociale e sanitaria, delle organizzazioni sindacali degli operatori sanitari pubblici e privati e delle strutture private accreditate dal Servizio sanitario nazionale.

**14.** Le regioni e le province autonome trasmettono al Ministro della sanità i relativi schemi o progetti di piani sanitari allo scopo di acquisire il parere dello stesso per quanto attiene alla coerenza dei medesimi con gli indirizzi del Piano sanitario nazionale. Il Ministro della sanità esprime il parere entro 30 giorni dalla data di trasmissione dell'atto, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali.

**15.** Il Ministro della sanità, avvalendosi dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, promuove forme di collaborazione e linee guida comuni in funzione dell'applicazione coordinata del Piano sanitario

nazionale e della normativa di settore, salva l'autonoma determinazione regionale in ordine al loro recepimento.

**16.** La mancanza del Piano sanitario regionale non comporta l'inapplicabilità delle disposizioni del Piano sanitario nazionale.

**17.** Trascorso un anno dalla data di entrata in vigore del Piano sanitario nazionale senza che la regione abbia adottato il Piano sanitario regionale, alla regione non è consentito l'accreditamento di nuove strutture. Il Ministro della sanità, sentita la regione interessata, fissa un termine non inferiore a tre mesi per provvedervi. Decorso inutilmente tale termine, il Consiglio dei ministri, su proposta del Ministro della sanità, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, adotta gli atti necessari per dare attuazione nella regione al Piano sanitario nazionale, anche mediante la nomina di commissari ad acta.

**18.** Le istituzioni e gli organismi a scopo non lucrativo concorrono, con le istituzioni pubbliche e quelle equiparate di cui all'articolo 4, comma 12, alla realizzazione dei doveri costituzionali di solidarietà, dando attuazione al pluralismo etico- culturale dei servizi alla persona. Esclusivamente ai fini del presente decreto sono da considerarsi a scopo non lucrativo le istituzioni che svolgono attività nel settore dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria, qualora ottemperino a quanto previsto dalle disposizioni di cui all'articolo 10, comma 1, lettere d), e), f) g), e h), e comma 6 del decreto legislativo 4 dicembre 1997, n. 460; resta fermo quanto disposto dall'articolo 10, comma 7, del medesimo decreto. L'attribuzione della predetta qualifica non comporta il godimento dei benefici fiscali previsti in favore delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale dal decreto legislativo 4 dicembre 1997, n. 460. Le attività e le funzioni assistenziali delle strutture equiparate di cui al citato articolo 4, comma 12, con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale, sono esercitate esclusivamente nei limiti di quanto stabilito negli specifici accordi di cui all'articolo 8-quinquies.

**Art. 2**

(Competenze regionali).

**1.** Spettano alle regioni e alle province autonome, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali, le funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera.

**2.** Spettano in particolare alle regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute e dei criteri di finanziamento delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle predette unità sanitarie locali ed aziende, anche in relazione al controllo di gestione e alla valutazione della qualità delle prestazioni sanitarie.

**2-bis.** La legge regionale istituisce e disciplina la Conferenza permanente per la programmazione sanitaria e sociosanitaria regionale, assicurandone il raccordo o l'inserimento nell'organismo rappresentativo delle autonomie locali, ove istituito. Fanno, comunque, parte della Conferenza: il sindaco del comune nel caso in cui l'ambito territoriale dell'Azienda unità sanitaria locale coincida con quella del comune; il presidente della Conferenza dei sindaci, ovvero il sindaco o i presidenti di circoscrizione nei casi in cui l'ambito territoriale dell'unità sanitaria locale sia rispettivamente superiore o inferiore al territorio del Comune; rappresentanti delle associazioni regionali delle autonomie locali.

**2-ter.** Il progetto del Piano sanitario regionale è sottoposto alla Conferenza di cui al comma 2-bis, ed è approvato previo esame delle osservazioni eventualmente formulate dalla Conferenza. La Conferenza partecipa, altresì, nelle forme e con le modalità stabilite dalla legge regionale, alla verifica della realizzazione del Piano attuativo locale, da parte delle aziende ospedaliere di cui all'articolo 4, e dei piani attuativi metropolitani.

**2-quater.** Le regioni, nell'ambito della loro autonomia, definiscono i criteri e le modalità anche operative per il coordinamento delle strutture sanitarie operanti nelle aree metropolitane di cui all'articolo 17, comma 1, della legge 8 giugno 1990, n. 142, nonché l'eventuale costituzione di appositi organismi.

**2-quinquies.** La legge regionale disciplina il rapporto tra programmazione regionale e

programmazione attuativa locale, definendo in particolare le procedure di proposta, adozione e approvazione del Piano attuativo locale e le modalità della partecipazione ad esse degli enti locali interessati. Nelle aree metropolitane il piano attuativo metropolitano è elaborato dall'organismo di cui al comma 2- quater, ove costituito.

**2-sexies.** La regione disciplina altresì:

a) l'articolazione del territorio regionale in unità sanitarie locali, le quali assicurano attraverso servizi direttamente gestiti l'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro, l'assistenza distrettuale e l'assistenza ospedaliera, salvo quanto previsto dal presente decreto per quanto attiene alle aziende ospedaliere di rilievo nazionale e interregionale e alle altre strutture pubbliche e private accreditate;

b) i principi e criteri per l'adozione dell'atto aziendale di cui all'articolo 3, comma 1-bis;

c) la definizione dei criteri per l'articolazione delle unità sanitarie locali in distretti, da parte dell'atto di cui all'articolo 3, comma 1-bis, tenendo conto delle peculiarità delle zone montane e a bassa densità di popolazione;

d) il finanziamento delle unità sanitarie locali, sulla base di una quota capitaria corretta in relazione alle caratteristiche della popolazione residente con criteri coerenti con quelli indicati all'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n.662;

e) le modalità di vigilanza e di controllo, da parte della regione medesima, sulle unità sanitarie locali, nonché di valutazione dei risultati delle stesse, prevedendo in quest'ultimo caso forme e modalità di partecipazione della Conferenza dei sindaci; l'organizzazione e il funzionamento delle attività di cui all'articolo 19-bis, comma 3, in raccordo e cooperazione con la Commissione nazionale di cui al medesimo articolo;

f) l'organizzazione e il funzionamento delle attività di cui all'articolo 19-bis, comma 3, in raccordo e cooperazione con la Commissione nazionale di cui al medesimo articolo;

g) fermo restando il generale divieto di indebitamento, la possibilità per le unità sanitarie locali di:

1) anticipazione, da parte del tesoriere, nella misura massima di un dodicesimo dell'ammontare annuo del valore dei ricavi, inclusi i trasferimenti, iscritti nel bilancio preventivo annuale;

2) contrazione di mutui e accensione di altre forme di credito, di durata non superiore a dieci anni, per

il finanziamento di spese di investimento e previa autorizzazione regionale, fino a un ammontare complessivo delle relative rate, per capitale e interessi, non superiore al quindici per cento delle entrate proprie correnti, ad esclusione della quota di fondo sanitario nazionale di parte corrente attribuita alla regione;

h) le modalità con cui le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere assicurano le prestazioni e i servizi contemplati dai livelli aggiuntivi di assistenza finanziati dai comuni ai sensi dell'articolo 2 comma 1, lettera l), della legge 30 novembre 1998, n. 419.

**2-septies.** Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore **((del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,))** le regioni istituiscono l'elenco delle istituzioni e degli organismi a scopo non lucrativo di cui all'articolo 1, comma 18.

**2-octies.** Salvo quanto diversamente disposto, quando la regione non adotta i provvedimenti previsti dai commi 2-bis e 2-quinquies, il Ministro della sanità, sentite la regione interessata e l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, fissa un congruo termine per provvedere; decorso tale termine, il Ministro della sanità, sentito il parere della medesima Agenzia e previa consultazione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, propone al Consiglio dei Ministri l'intervento sostitutivo, anche sotto forma di nomina di un commissario ad acta. L'intervento adottato dal Governo non preclude l'esercizio delle funzioni regionali per le quali si è provveduto in via sostitutiva ed è efficace sino a quando i competenti organi regionali abbiano provveduto.

## Art. 3

Organizzazione delle unità sanitarie locali

**1.** Le regioni, attraverso le unità sanitarie locali, assicurano i livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, avvalendosi anche delle aziende di cui all'articolo 4.

**1-bis.** In funzione del perseguimento dei loro fini istituzionali, le unità sanitarie locali si costituiscono in aziende con personalità giuridica pubblica e autonomia imprenditoriale; la loro organizzazione ed il funzionamento sono disciplinati con atto aziendale di diritto privato, nel rispetto dei principi e criteri previsti da disposizioni regionali. L'atto aziendale individua le strutture operative dotate di autonomia gestionale o tecnico-professionale, soggette a rendicontazione analitica.

**1-ter.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 12 APRILE 2006, N. 163.

**1-quater.** Sono organi dell'azienda il direttore generale, il collegio di direzione e il collegio sindacale. Il direttore generale adotta l'atto aziendale di cui al comma 1-bis; è responsabile della gestione complessiva e nomina i responsabili delle strutture operative dell'azienda. Il direttore generale è coadiuvato, nell'esercizio delle proprie funzioni, dal direttore amministrativo e dal direttore sanitario. Le regioni disciplinano forme e modalità per la direzione e il coordinamento delle attività sociosanitarie a elevata integrazione sanitaria. Il direttore generale si avvale del Collegio di direzione di cui all'articolo 17 per le attività ivi indicate.

**1-quinquies.** Il direttore amministrativo e il direttore sanitario sono nominati dal direttore generale . Essi partecipano, unitamente al direttore generale, che ne ha la responsabilità, alla direzione dell'azienda, assumono diretta responsabilità delle funzioni attribuite alla loro competenza e concorrono, con la formulazione di proposte e di pareri, alla formazione delle decisioni della direzione generale.

**2.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**3.** L'unità sanitaria locale può assumere la gestione di attività o servizi socio-assistenziali su delega dei singoli enti locali con oneri a totale carico degli stessi, ivi compresi quelli relativi al personale, e con specifica contabilizzazione. L'unità sanitaria locale procede alle erogazioni solo dopo l'effettiva acquisizione delle necessarie disponibilità finanziarie.

**4.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**5.** Le regioni disciplinano, entro il 31 marzo 1994, nell'ambito della propria competenza le modalità organizzative e di funzionamento delle unità sanitarie locali prevedendo tra l'altro:

a) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

b) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

c) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

d) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

e) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

f) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229;

g) i criteri per la definizione delle dotazioni organiche e degli uffici dirigenziali delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere nonché i criteri per l'attuazione della mobilità del personale risultato in esubero, ai sensi delle disposizioni di cui al decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni.

**6.** Tutti i poteri di gestione, nonché la rappresentanza dell'unità sanitaria locale, sono riservati al direttore generale.

Al direttore generale compete in particolare, anche attraverso l'istituzione dell'apposito servizio di controllo interno di cui all'art. 20 del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni, verificare, mediante valutazioni comparative dei costi, dei rendimenti e dei risultati, la corretta ed economica gestione delle risorse attribuite ed introitate nonché l'imparzialità ed il buon andamento dell'azione amministrativa. I provvedimenti di nomina dei direttori generali delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere sono adottati esclusivamente con riferimento ai requisiti di cui all'articolo 1 del decreto-legge 27 agosto 1994, n. 512, convertito dalla legge 17 ottobre 1994, n. 590, senza necessità di valutazioni comparative. PERIODO SOPPRESSO DAL D.L. 27 AGOSTO 1994, N. 512, CONVERTITO SENZA MODIFICAZIONI DALLA L. 17 OTTOBRE 1994, N. 590.

PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. L'autonomia di cui al comma 1 diviene effettiva con la prima immissione nelle funzioni del direttore generale. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. I contenuti di tale contratto, ivi compresi i criteri per la determinazione degli emolumenti, sono fissati entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta dei Ministri della sanità, del tesoro, del lavoro e della previdenza sociale e per gli affari regionali sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato,

le regioni e le province autonome. Il direttore generale è tenuto a motivare i provvedimenti assunti in difformità dal parere reso dal direttore sanitario, dal direttore amministrativo e dal consiglio dei sanitari. In caso di vacanza dell'ufficio o nei casi di assenza o di impedimento del direttore generale, le relative funzioni sono svolte dal direttore amministrativo o dal direttore sanitario su delega del direttore generale o, in mancanza di delega, dal direttore più anziano per età. Ove l'assenza o l'impedimento si protragga oltre sei mesi si procede alla sostituzione. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**7.** PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. Il direttore sanitario è un medico che **((, all'atto del conferimento dell'incarico,))** non abbia compiuto il sessantacinquesimo anno di età e che abbia svolto per almeno cinque anni qualificata attività di direzione tecnico-sanitaria in enti o strutture sanitarie, pubbliche o private, di media o grande dimensione. Il direttore sanitario dirige i servizi sanitari ai fini organizzativi ed igienico-sanitari e fornisce parere obbligatorio al direttore generale sugli atti relativi alle materie di competenza. Il direttore amministrativo è un laureato in discipline giuridiche o economiche che **((, all'atto del conferimento dell'incarico,))** non abbia compiuto il sessantacinquesimo anno di età e che abbia svolto per almeno cinque anni una qualificata attività di direzione tecnica o amministrativa in enti o strutture sanitarie pubbliche o private di media o grande dimensione. Il direttore amministrativo dirige i servizi amministrativi dell'unità sanitaria locale. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. (Nelle aziende ospedaliere, nelle aziende ospedaliero-universitarie di cui all'articolo 2 del decreto legislativo 21 dicembre 1999, n. 517, e negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici, costituiti da un unico presidio, le funzioni e i compiti del direttore sanitario di cui al presente articolo e del dirigente medico di cui all'articolo 4, comma 9, del presidio ospedaliero sono svolti da un unico soggetto avente i requisiti di legge. Sono soppresse le figure del coordinatore amministrativo, del coordinatore sanitario e del sovrintendente sanitario, nonché l'ufficio di direzione.

**8.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**9.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 8 APRILE 2013, N. 39.

**10.** COMMA SOPPRESSO DAL D.L. 27 AGOSTO 1994, N. 512, CONVERTITO SENZA MODIFICAZIONI DALLA L. 17 OTTOBRE 1994, N. 590.

**11.** Non possono essere nominati direttori generali, direttori amministrativi o direttori sanitari delle unità sanitarie locali:

a) coloro che hanno riportato condanna, anche non definitiva, a pena detentiva non inferiore ad un anno per delitto non colposo ovvero a pena detentiva non inferiore a sei mesi per delitto non colposo commesso nella qualità di pubblico ufficiale o con abuso dei poteri o violazione dei doveri inerenti ad una pubblica funzione, salvo quanto disposto dal secondo comma dell'articolo 166 del codice penale;

b) coloro che sono sottoposti a procedimento penale per delitto per il quale è previsto l'arresto obbligatorio in flagranza;

c) coloro che sono stati sottoposti, anche con provvedimento non definitivo ad una misura di prevenzione, salvi gli effetti della riabilitazione prevista dall'articolo 15 della legge 3 agosto 1988, n. 327, e dall'articolo 14 della legge 19 marzo 1990, n. 55;

d) coloro che sono sottoposti a misura di sicurezza detentiva o a libertà vigilata.

**12.** Il consiglio dei sanitari è organismo elettivo dell'unità sanitaria locale con funzioni di consulenza tecnico-sanitaria ed è presieduto dal direttore sanitario. Fanno parte del consiglio medici in maggioranza ed altri operatori sanitari laureati - con presenza maggioritaria della componente ospedaliera medica se nell'unità sanitaria locale è presente un presidio ospedaliero - nonché una rappresentanza del personale infermieristico e del personale tecnico sanitario. Nella componente medica è assicurata la presenza del medico veterinario. Il consiglio dei sanitari fornisce parere obbligatorio al direttore generale per le attività tecnico- sanitarie, anche sotto il profilo organizzativo, e per gli investimenti ad esse attinenti. Il consiglio dei sanitari si esprime altresì sulle attività di assistenza sanitaria. Tale parere è da intendersi favorevole ove non formulato entro il termine fissato dalla legge regionale. La regione provvede a definire il numero dei componenti nonché a disciplinare le modalità di elezione e la composizione ed il funzionamento del consiglio.

**13.** PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19

GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. Il direttore generale dell'unità sanitaria locale nomina i revisori con specifico provvedimento e li convoca per la prima seduta. Il presidente del collegio viene eletto dai revisori all'atto della prima seduta. Ove a seguito di decadenza, dimissioni o decessi il collegio risultasse mancante di uno o più componenti, il direttore generale provvede ad acquisire le nuove designazioni dalle amministrazioni competenti. In caso di mancanza di più di due componenti dovrà procedersi alla ricostituzione dell'intero collegio. Qualora il direttore generale non proceda alla ricostituzione del collegio entro trenta giorni, la regione provvede a costituirlo in via straordinaria con un funzionario della regione e due designati dal Ministro del tesoro. Il collegio straordinario cessa le proprie funzioni all'atto dell'insediamento del collegio ordinario. L'indennità annua lorda spettante ai componenti del collegio dei revisori è fissata in misura pari al 10 per cento degli emolumenti del direttore generale dell'unità sanitaria locale. Al presidente del collegio compete una maggiorazione pari al 20 per cento dell'indennità fissata per gli altri componenti. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**14.** Nelle unità sanitarie locali il cui ambito territoriale coincide con quello del comune, il sindaco, al fine di corrispondere alle esigenze sanitarie della popolazione, provvede alla definizione, nell'ambito della programmazione regionale, delle linee di indirizzo per l'impostazione programmatica dell'attività, esamina il bilancio pluriennale di previsione ed il bilancio di esercizio e rimette alla regione le relative osservazioni, verifica l'andamento generale dell'attività e contribuisce alla definizione dei piani programmatici trasmettendo le proprie valutazioni e proposte al direttore generale ed alla regione. Nelle unità sanitarie locali il cui ambito territoriale non coincide con il territorio del comune, le funzioni del sindaco sono svolte dalla conferenza dei sindaci o dei presidenti delle circoscrizioni di riferimento territoriale tramite una rappresentanza costituita nel suo seno da non più di cinque componenti nominati dalla stessa conferenza con modalità di esercizio delle funzioni dettate con normativa regionale.

---

AGGIORNAMENTO (2)

La Corte Costituzionale, con sentenza 11 giugno-28 luglio 1993, n. 355 (in G.U. 1a s.s. 04/08/1993, n. 32), ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del sesto comma (prima e decima proposizione) del presente articolo nella parte in cui prevede che le competenze ivi stabilite siano esercitate, rispettivamente, dal Presidente della Giunta regionale, su conforme delibera della Giunta medesima, e dalla Giunta regionale, anziché dalla Regione.
Ha inoltre dichiarato l'illegittimità costituzionale del sesto e dodicesimo comma del presente articolo, nella parte in cui prevede che i poteri sostitutivi ivi previsti siano esercitati dal Ministro della sanità anziché dal Consiglio dei ministri, previa diffida.

**Art. 3-bis**

(Direttore generale, direttore amministrativo e direttore sanitario)

**1.** I provvedimenti di nomina dei direttori generali delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere sono adottati esclusivamente con riferimento ai requisiti di cui al comma 3. **((47))**

**2.** La nomina del direttore generale deve essere effettuata nel termine perentorio di sessanta giorni dalla data di vacanza dell'ufficio. Scaduto tale termine, si applica l'articolo 2, comma 2-octies.**((47))**

**3.** La regione provvede alla nomina dei direttori generali delle aziende e degli enti del Servizio sanitario regionale, attingendo obbligatoriamente all'elenco regionale di idonei, ovvero agli analoghi elenchi delle altre regioni, costituiti previo avviso pubblico e selezione effettuata, secondo modalità e criteri individuati dalla regione, da parte di una commissione costituita dalla regione medesima in prevalenza tra esperti indicati da qualificate istituzioni scientifiche indipendenti, di cui uno designato dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. Gli elenchi sono aggiornati almeno ogni due anni. Alla selezione si accede con il possesso di laurea magistrale e di adeguata esperienza dirigenziale, almeno quinquennale, nel campo delle strutture sanitarie o settennale negli altri settori, con autonomia gestionale e con diretta responsabilità delle

risorse umane, tecniche o finanziarie, nonché di eventuali ulteriori requisiti stabiliti dalla regione. La regione assicura, anche mediante il proprio sito internet, adeguata pubblicità e trasparenza ai bandi, alla procedura di selezione, alle nomine e ai curricula. Resta ferma l'intesa con il rettore per la nomina del direttore generale di aziende ospedaliero-universitarie. (41)**((47))**

**4.** I direttori generali nominati devono produrre, entro diciotto mesi dalla nomina, il certificato di frequenza del corso di formazione in materia di sanità pubblica e di organizzazione e gestione sanitaria. I predetti corsi sono organizzati ed attivati dalle regioni, anche in ambito interregionale ed in collaborazione con le università o altri soggetti pubblici o privati accreditati ai sensi dell'articolo 16-ter, operanti nel campo della formazione manageriale, con periodicità almeno biennale. I contenuti, la metodologia delle attività didattiche, la durata dei corsi, non inferiore a centoventi ore programmate in un periodo non superiore a sei mesi, nonché le modalità di conseguimento della certificazione, sono stabiliti, entro centoventi giorni dall'entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, con decreto del Ministro della sanità, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. I direttori generali in carica alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, producono il certificato di cui al presente comma entro diciotto mesi da tale data.**((47))**

**5.** Al fine di assicurare una omogeneità nella valutazione dell'attività dei direttori generali, le regioni concordano, in sede di Conferenza delle regioni e delle province autonome, criteri e sistemi per valutare e verificare tale attività, sulla base di obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi definiti nel quadro della programmazione regionale, con particolare riferimento all'efficienza, all'efficacia, alla sicurezza, all'ottimizzazione dei servizi sanitari e al rispetto degli equilibri economico-finanziari di bilancio concordati, avvalendosi dei dati e degli elementi forniti anche dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali.
All'atto della nomina di ciascun direttore generale, esse definiscono ed assegnano, aggiornandoli periodicamente, gli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi, con riferimento alle relative risorse, ferma restando la piena autonomia gestionale dei direttori stessi.**((47))**

**6.** Trascorsi diciotto mesi dalla nomina di ciascun direttore generale, la regione verifica i risultati aziendali conseguiti e il raggiungimento degli obiettivi di cui al comma 5 e, sentito il parere del sindaco

o della conferenza dei sindaci di cui all'articolo 3, comma 14, ovvero, per le aziende ospedaliere, della Conferenza di cui all'articolo 2, comma 2-bis, procede o meno alla conferma entro i tre mesi successivi alla scadenza del termine. La disposizione si applica in ogni altro procedimento di valutazione dell'operato del direttore generale, salvo quanto disposto dal comma 7.**((47))**

**7.** Quando ricorrano gravi motivi o la gestione presenti una situazione di grave disavanzo o in caso di violazione di leggi o del principio di buon andamento e di imparzialità della amministrazione, la regione risolve il contratto dichiarando la decadenza del direttore generale e provvede alla sua sostituzione; in tali casi la regione provvede previo parere della Conferenza di cui all'articolo 2, comma 2-bis, che si esprime nel termine di dieci giorni dalla richiesta, decorsi inutilmente i quali la risoluzione del contratto può avere comunque corso. Si prescinde dal parere nei casi di particolare gravità e urgenza. Il sindaco o la Conferenza dei sindaci di cui all'articolo 3, comma 14, ovvero, per le aziende ospedaliere, la Conferenza di cui all'articolo 2, comma 2-bis, nel caso di manifesta inattuazione nella realizzazione del Piano attuativo locale, possono chiedere alla regione di revocare il direttore generale, o di non disporne la conferma, ove il contratto sia già scaduto. Quando i procedimenti di valutazione e di revoca di cui al comma 6 e al presente comma riguardano i direttori generali delle aziende ospedaliere, la Conferenza di cui all'articolo 2, comma 2-bis è integrata con il sindaco del comune capoluogo della provincia in cui è situata l'azienda.**((47))**

**7-bis.** L'accertamento da parte della regione del mancato conseguimento degli obiettivi di salute e assistenziali costituisce per il direttore generale grave inadempimento contrattuale e comporta la decadenza automatica dello stesso.**((47))**

**8.** Il rapporto di lavoro del direttore generale, del direttore amministrativo e del direttore sanitario è esclusivo ed è regolato da contratto di diritto privato, di durata non inferiore a tre e non superiore a cinque anni, rinnovabile, stipulato in osservanza delle norme del titolo terzo del libro quinto del codice civile. La regione disciplina le cause di risoluzione del rapporto con il direttore amministrativo e il direttore sanitario. Il trattamento economico del direttore generale, del direttore sanitario e del direttore amministrativo è definito, in sede di revisione del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 19 luglio 1995, n. 502, anche con riferimento ai trattamenti previsti dalla contrattazione collettiva nazionale per le posizioni apicali della dirigenza medica e amministrativa.**((47))**

**9.** La regione può stabilire che il conferimento dell'incarico di direttore amministrativo sia subordinato, in analogia a quanto previsto per il direttore sanitario dall'articolo 1 del decreto del Presidente della Repubblica 10 dicembre 1997, n. 484, alla frequenza del corso di formazione programmato per il conferimento dell'incarico di direttore generale o del corso di formazione manageriale di cui all'articolo 7 del decreto del Presidente della Repubblica 10 dicembre 1997, n. 484, o di altro corso di formazione manageriale appositamente programmato.**((47))**

**10.** La carica di direttore generale è incompatibile con la sussistenza di altro rapporto di lavoro, dipendente o autonomo.**((47))**

**11.** La nomina a direttore generale, amministrativo e sanitario determina per i lavoratori dipendenti il collocamento in aspettativa senza assegni e il diritto al mantenimento del posto. L'aspettativa è concessa entro sessanta giorni dalla richiesta. Il periodo di aspettativa è utile ai fini del trattamento di quiescenza e di previdenza. Le amministrazioni di appartenenza provvedono ad effettuare il versamento dei contributi previdenziali ed assistenziali comprensivi delle quote a carico del dipendente, calcolati sul trattamento economico corrisposto per l'incarico conferito nei limiti dei massimali di cui all'articolo 3, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 1997, n. 181, e a richiedere il rimborso di tutto l'onere da esse complessivamente sostenuto all'unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera interessata, la quale procede al recupero della quota a carico del l'interessato.**((47))**

**12.** Per i direttori generali e per coloro che, fuori dei casi di cui al comma 11, siano iscritti all'assicurazione generale obbligatoria ed alle forme sostitutive ed esclusive della medesima, la contribuzione dovuta sul trattamento economico corrisposto nei limiti dei massimali previsti dall'articolo 3, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 1997, n.181, è versata dall'unità sanitaria locale o dall'azienda ospedaliera di appartenenza, con recupero della quota a carico del l'interessato. **((47))**

**13.** In sede di revisione del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 19 luglio 1995, n. 502, si applica il comma 5 del presente articolo.**((47))**

**14.** Il rapporto di lavoro del personale del Servizio sanitario nazionale è regolato dal decreto legislativo 3 febbraio 1993, n.29, e, successive modificazioni. Per la programmazione delle assunzioni si applica

l'articolo 39 della legge 27 dicembre 1997, n. 449, e successive modificazioni.**((47))**

**15.** In sede di prima applicazione, le regioni possono disporre la proroga dei contratti con i direttori generali in carica all'atto dell'entrata in vigore del presente decreto per un periodo massimo di dodici mesi.**((47))**

---

AGGIORNAMENTO (41)

Il D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189, ha disposto (con l'art. 4, comma 2) che "Le modifiche introdotte dal comma 1 agli articoli 3-bis, comma 3, e 15 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, non si applicano ai procedimenti di nomina dei direttori generali delle aziende sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, nonché dei direttori di struttura complessa, pendenti alla data di entrata in vigore del presente decreto. Le predette modifiche non si applicano altresì agli incarichi già conferiti alla data di entrata in vigore del presente decreto fino alla loro scadenza".
Ha inoltre disposto (con l'art. 4, comma 3) che "Le regioni entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto predispongono ovvero aggiornano gli elenchi di cui all'articolo 3-bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, come sostituito dal comma 1, lettera a), del presente articolo".

---

AGGIORNAMENTO (47)

Il D.Lgs. 4 agosto 2016, n. 171 ha disposto (con l'art. 9, comma 1) che " A decorrere dalla data di istituzione dell'elenco nazionale di cui all'articolo 1, sono abrogate le disposizioni del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, di cui all'articolo 3-bis, comma 1, commi da 3 a 7, e commi 13 e 15.
Tutti i riferimenti normativi ai commi abrogati dell'articolo 3-bis devono, conseguentemente, intendersi come riferimenti alle disposizioni del presente decreto".
Ha inoltre disposto (con l'art. 9, comma 2) che "Restano altresì ferme, in ogni caso, le disposizioni recate

dai commi 2, 7-bis, 8 per la parte compatibile con le disposizioni del presente decreto, e da 9 a 12 e 14 dell'articolo 3-bis, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, non abrogate dal presente decreto".

**Art. 3-ter**

(Collegio sindacale)

1. Il collegio sindacale:

a) verifica l'amministrazione dell'azienda sotto il profilo economico;

b) vigila sull'osservanza della legge;

c) accerta la regolare tenuta della contabilità e la conformità del bilancio alle risultanze dei libri e delle scritture contabili, ed effettua periodicamente verifiche di cassa;

d) riferisce almeno trimestralmente alla regione, anche su richiesta di quest'ultima, sui risultati del riscontro eseguito, denunciando immediatamente i fatti se vi è fondato sospetto di gravi irregolarità; trasmette periodicamente, e comunque con cadenza almeno semestrale, una propria relazione sull'andamento dell'attività dell'unità sanitaria locale o dell'azienda ospedaliera rispettivamente alla Conferenza dei sindaci o al sindaco del comune capoluogo della provincia dove è situata l'azienda stessa.

2. I componenti del collegio sindacale possono procedere ad atti di ispezione e controllo, anche individualmente.

3. **((Il collegio sindacale dura in carica tre anni ed è composto da tre membri, di cui uno designato dal presidente della giunta regionale, uno dal Ministro dell'economia e delle finanze e uno dal Ministro della salute.))** I componenti del collegio sindacale sono scelti tra gli iscritti nel registro dei revisori contabili istituito presso il Ministero di grazia e giustizia, ovvero tra i funzionari del Ministero del tesoro, del bilancio e della programmazione economica che abbiano esercitato per almeno tre anni le funzioni di revisori dei conti o di componenti dei collegi sindacali.

4. I riferimenti contenuti nella normativa vigente al collegio dei revisori delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere si intendono applicabili al collegio sindacale di cui al presente articolo.

**Art. 3-quater**

(Distretto)

1. La legge regionale disciplina l'articolazione in distretti dell'unità sanitaria locale. Il distretto è individuato, sulla base dei criteri di cui all'articolo 2, comma 2-sexies, lettera c), dall'atto aziendale di cui all'articolo 3, comma 1-bis, garantendo una popolazione minima di almeno sessantamila abitanti, salvo che la regione, in considerazione delle caratteristiche geomorfologiche del territorio o della bassa densità della popolazione residente, disponga diversamente.
2. Il distretto assicura i servizi di assistenza primaria relativi alle attività sanitarie e sociosanitarie di cui all' articolo 3-quinquies, nonché il coordinamento delle proprie attività con quella dei dipartimenti e dei servizi aziendali, inclusi i presidi ospedalieri, inserendole organicamente nel Programma delle attività territoriali. Al distretto sono attribuite risorse definite in rapporto agli obiettivi di salute della popolazione di riferimento.
Nell'ambito delle risorse assegnate, il distretto è dotato di autonomia tecnico-gestionale ed economico-finanziaria, con contabilità separata all'interno del bilancio della unità sanitaria locale.
3. Il Programma delle attività territoriali, basato sul principio della intersettorialità degli interventi cui concorrono le diverse strutture operative:
**((a) prevede la localizzazione dei servizi di cui all'articolo 3-quinquiessulla base dell'analisi dei bisogni di salute della popolazione, garantita anche dalla piena accessibilità ai dati del Servizio sanitario regionale mediante la realizzazione di un sistema informativo integrato senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica))**;
b) determina le risorse per l'integrazione socio-sanitaria di cui all'articolo 3-septies e le quote rispettivamente a carico dell'unità sanitaria locale e dei comuni, nonché la localizzazione dei presidi per

il territorio di competenza;

**((c) è proposto, sulla base delle risorse assegnate, dal Comitato dei sindaci di distretto e dal direttore di distretto ed è approvato dal direttore generale))**.

4. Il Comitato dei sindaci di distretto, la cui organizzazione e il cui funzionamento sono disciplinati dalla regione, concorre alla verifica del raggiungimento dei risultati di salute definiti dal Programma delle attività territoriali. Nei comuni la cui ampiezza territoriale coincide con quella dell'unità sanitaria locale o la supera il Comitato dei sindaci di distretto è sostituito dal Comitato dei presidenti di circoscrizione.

**Art. 3-quinquies**

**(( (Funzioni e risorse del distretto)**

**1. Le regioni disciplinano l'organizzazione del distretto in modo da garantire:**

**a) l'assistenza primaria, ivi compresa la continuità assistenziale, attraverso il necessario coordinamento e l'approccio multidisciplinare, in ambulatorio e a domicilio, tra medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, servizi di guardia medica notturna e festiva e i presidi specialistici ambulatoriali;**

**b) il coordinamento dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta con le strutture operative a gestione diretta, organizzate in base al modello dipartimentale, nonché con i servizi specialistici ambulatoriali e le strutture ospedaliere ed extraospedaliere accreditate;**

**c) l'erogazione delle prestazioni sanitarie a rilevanza sociale, connotate da specifica ed elevata integrazione, nonché delle prestazioni sociali di rilevanza sanitaria se delegate dai comuni.**

**2. Il distretto garantisce:**

**a) assistenza specialistica ambulatoriale;**

**b) attività o servizi per la prevenzione e la cura delle tossicodipendenze;**

**c) attività o servizi consultoriali per la tutela della salute dell'infanzia, della donna e della famiglia;**

**d) attività o servizi rivolti a disabili ed anziani;**

**e) attività o servizi di assistenza domiciliare integrata;**

**f) attività o servizi per le patologie da HIV e per le patologie in fase terminale.**

**3. Trovano inoltre collocazione funzionale nel distretto le articolazioni organizzative del dipartimento di salute mentale e del dipartimento di prevenzione, con particolare riferimento ai servizi alla persona.))**

**Art. 3-sexies**

**(( (Direttore di distretto)**

**1. Il direttore del distretto realizza le indicazioni della direzione aziendale, gestisce le risorse assegnate al distretto, in modo da garantire l'accesso della popolazione alle strutture e ai servizi, l'integrazione tra i servizi e la continuità assistenziale.**

**Il direttore del distretto supporta la direzione generale nei rapporti con i sindaci del distretto.**

**2. Il direttore di distretto si avvale di un ufficio di coordinamento delle attività distrettuali, composto da rappresentanti delle figure professionali operanti nei servizi distrettuali. Sono membri di diritto di tale ufficio un rappresentante dei medici di medicina generale, uno dei pediatri di libera scelta ed uno degli specialisti ambulatoriali convenzionati operanti nel distretto.**

**3. L'incarico di direttore di distretto è attribuito dal direttore generale a un dirigente dell'azienda, che abbia maturato una specifica esperienza nei servizi territoriali e un'adeguata formazione nella loro organizzazione, oppure a un medico convenzionato, ai sensi dell'articolo 8, comma 1, da almeno dieci anni, con contestuale congelamento di un corrispondente posto di organico della dirigenza sanitaria.**

**4. La legge regionale disciplina gli oggetti di cui agli articoli 3- quater, comma 3, e 3-quinquies, comma 2 e 3, nonché al comma 3 del presente articolo, nel rispetto dei principi fondamentali desumibili dalle medesime disposizioni; ove la regione non disponga, si applicano le predette disposizioni.))**

**Art. 3-septies**

**(( (Integrazione sociosanitaria)**

**1. Si definiscono prestazioni sociosanitarie tutte le attività atte a soddisfare, mediante percorsi assistenziali integrati, bisogni di salute della persona che richiedono unitariamente prestazioni sanitarie e azioni di protezione sociale in grado di garantire, anche nel lungo periodo, la continuità tra le azioni di cura e quelle di riabilitazione.**

**2. Le prestazioni sociosanitarie comprendono:**

**a) prestazioni sanitarie a rilevanza sociale, cioè le attività finalizzate alla promozione della salute, alla prevenzione, individuazione, rimozione e contenimento di esiti degenerativi o invalidanti di patologie congenite e acquisite;**

**b) prestazioni sociali a rilevanza sanitaria, cioè tutte le attività del sistema sociale che hanno l'obiettivo di supportare la persona in stato di bisogno, con problemi di disabilità o di emarginazione condizionanti lo stato di salute.**

**3. L'atto di indirizzo e coordinamento di cui all'articolo 2, comma 1, lettera n), della legge 30 novembre 1998, n. 419, da emanarsi, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, su proposta del Ministro della sanità e del Ministro per la solidarietà sociale, individua, sulla base dei principi e criteri direttivi di cui al presente articolo, le prestazioni da ricondurre alle tipologie di cui al comma 2, lettere a) e b), precisando i criteri di finanziamento delle stesse per quanto compete alle unità sanitarie locali e ai comuni. Con il medesimo atto sono individuate le prestazioni sociosanitarie a elevata integrazione sanitaria di cui al comma 4 e alle quali si applica il comma 5, e definiti i livelli uniformi di assistenza per le prestazioni sociali a rilievo sanitario.**

**4. Le prestazioni sociosanitarie ad elevata integrazione sanitaria sono caratterizzate da particolare rilevanza terapeutica e intensità della componente sanitaria e attengono prevalentemente alle aree materno-infantile, anziani, handicap, patologie psichiatriche e dipendenze da droga, alcool e farmaci, patologie per infezioni da HIV e patologie in fase terminale, inabilità o disabilità conseguenti a patologie cronico-degenerative.**

**5. Le prestazioni sociosanitarie ad elevata integrazione sanitaria sono assicurate dalle aziende sanitarie e comprese nei livelli essenziali di assistenza sanitaria, secondo le modalità individuate**

**dalla vigente normativa e dai piani nazionali e regionali, nonché dai progetti-obiettivo nazionali e regionali.**

**6. Le prestazioni sociali a rilevanza sanitaria sono di competenza dei Comuni che provvedono al loro finanziamento negli ambiti previsti dalla legge regionale ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112. La regione determina, sulla base dei criteri posti dall'atto di indirizzo e coordinamento di cui al comma 3, il finanziamento per le prestazioni sanitarie a rilevanza sociale, sulla base di quote capitarie correlate ai livelli essenziali di assistenza.**

**7. Con decreto interministeriale, di concerto tra il Ministro della sanità, il Ministro per la solidarietà sociale e il Ministro per la funzione pubblica, è individuata all'interno della Carta dei servizi una sezione dedicata agli interventi e ai servizi sociosanitari.**

**8. Fermo restando quanto previsto dal comma 5 e dall'articolo 3 quinquies, comma 1, lettera c), le regioni disciplinano i criteri e le modalità mediante i quali comuni e aziende sanitarie garantiscono l'integrazione, su base distrettuale, delle prestazioni sociosanitarie di rispettiva competenza, individuando gli strumenti e gli atti per garantire la gestione integrata dei processi assistenziali sociosanitari.))**

**Art. 3-octies**

(Area delle professioni sociosanitarie)

1. Con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro per la solidarietà sociale e con il Ministro del tesoro, del bilancio e della programmazione economica, sentito il Consiglio superiore di sanità e la Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano, entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore **((del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,))** è disciplinata l'istituzione all'interno del Servizio sanitario nazionale, dell'area sociosanitaria a elevata integrazione sanitaria e sono individuate le relative discipline della dirigenza sanitaria.

2. Con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro per la solidarietà sociale, sentito il Ministro per l'universitae la ricerca scientifica e tecnologica e acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, sono integrate le tabelle dei servizi e delle specializzazioni equipollenti previste per l'accesso alla dirigenza sanitaria del Servizio sanitario nazionale, in relazione all'istituzione dell'area sociosanitaria a elevata integrazione sanitaria.

3. Con decreto del Ministro. della sanità, di concerto con il Ministro per la solidarietà sociale, sono individuati, sulla base di parametri e criteri generali definiti dalla Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, i profili professionali dell'area sociosanitaria a elevata integrazione sanitaria.

4. Le figure professionali di livello non dirigenziale operanti nell'area sociosanitaria a elevata integrazione sanitaria, da formare con corsi di diploma universitario, sono individuate con regolamento del Ministro della sanità, di concerto con i Ministri dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica e per la solidarietà sociale, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400; i relativi ordinamenti didattici sono definiti dagli atenei, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, sulla base di criteri generali determinati con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, emanato di concerto con gli altri Ministri interessati, tenendo conto dell'esigenza di una formazione interdisciplinare adeguata alle competenze delineate nei profili professionali e attuata con la collaborazione di più facoltà universitarie.

5. Le figure professionali operanti nell'area sociosanitaria a elevata integrazione sanitaria, da formare in corsi a cura delle regioni, sono individuate con regolamento del Ministro della sanità di concerto con il Ministro per la solidarietà sociale, sentita la Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400; con lo stesso decreto sono definiti i relativi ordinamenti didattici.

**Art. 4**

Aziende ospedaliere e presidi ospedalieri

**1.** Per specifiche esigenze assistenziali, di ricerca scientifica, nonché di didattica del Servizio sanitario nazionale, nel rispetto dei criteri e delle modalità di cui ai commi 1-bis e seguenti, possono essere costituiti o confermati in aziende, disciplinate dall'articolo 3, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di diritto pubblico, con le particolarità procedurali e organizzative previste dalle disposizioni attuative dell'articolo 11, comma 1, lettera b), della legge 15 marzo 1997, n. 59; le aziende di cui all'articolo 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419, secondo le specifiche disposizioni definite in sede di attuazione della delega ivi prevista; le aziende ospedaliere di rilievo nazionale o interregionale, alle quali si applicano, salvo che sia diversamente previsto, le disposizioni del presente decreto relative alle unità sanitarie locali. Sino all'emanazione delle disposizioni attuative sugli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, ad essi si applicano le disposizioni del presente decreto relative alla dirigenza sanitaria, ai dipartimenti, alla direzione sanitaria e amministrativa aziendale e al collegio di direzione. Le disposizioni del presente decreto, salvo quanto in esso diversamente disposto, non si applicano ai policlinici universitari e alle aziende ove insistono le facoltà di medicina e chirurgia prima della data indicata dalle disposizioni attuative della delega prevista dall'articolo 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419; ove tale data non sia prevista, dette disposizioni si applicano a partire dal 1 aprile 2000.

**1-bis.** Nell'ambito della riorganizzazione della rete dei servizi conseguente al riordino del sistema delle aziende previsto dal presente decreto, le regioni possono proporre la costituzione o la conferma in aziende ospedaliere dei presidi ospedalieri in possesso di tutti i seguenti requisiti:

a) organizzazione dipartimentale di tutte le unità operative presenti nella struttura, disciplinata dall'atto di cui all'articolo 3, comma 1-bis, in coerenza con l'articolo 17-bis;

b) disponibilità di un sistema di contabilità economico patrimoniale e di una contabilità per centri di costo;

c) presenza di almeno tre unità operative di alta specialitàsecondo le specificazioni di cui al decreto del Ministro della sanità 29 gennaio 1992, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 26 del 1 febbraio 1992, e successive modificazioni;

d) dipartimento di emergenza di secondo livello, ai sensi dell'atto di indirizzo e coordinamento approvato con decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31 marzo 1992 e successive modificazioni, secondo le specificazioni contenute

nell'Atto di intesa tra Stato e regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria pubblicate nella Gazzetta Ufficiale n. 114 del 17 maggio 1996;

e) ruolo di ospedale di riferimento in programmi integrati di assistenza su base regionale e interregionale, così come previsto dal Piano sanitario regionale ed in considerazione della mobilità infraregionale e della frequenza dei trasferimenti da presidi ospedalieri regionali di minore complessità;

f) attività di ricovero in degenza ordinaria, nel corso dell'ultimo triennio, per pazienti residenti in regioni diverse, superiore di almeno il dieci per cento rispetto al valore medio regionale, salvo che per le aziende ubicate in Sicilia e in Sardegna;

g) indice di complessità della casistica dei pazienti trattati in ricovero ordinario , nel corso dell'ultimo triennio, superiore di almeno il venti per cento rispetto al valore medio regionale;

h) disponibilità di un proprio patrimonio immobiliare adeguato e sufficiente per consentire lo svolgimento delle attività istituzionali di tutela della salute e di erogazione di prestazioni sanitarie.

**1-ter.** I requisiti di cui alle lettere c) e d) del comma 1-bis non si applicano agli ospedali specializzati di cui al decreto ministeriale 31 gennaio 1995, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 127 del 2 giugno 1995. In ogni caso, non si procede alla costituzione o alla conferma in azienda ospedaliera qualora questa costituisca il solo presidio ospedaliero pubblico presente nella azienda unità sanitaria locale.

1 -quater. Le regioni, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, trasmettono al Ministro della sanità le proprie indicazioni ai fini della individuazione degli ospedali di rilievo nazionale o interregionale da costituire in azienda ospedaliera avuto riguardo a quanto previsto dai commi 1-bis e l-ter.

Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore **((del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,))** , il Ministro della sanità, attenendosi alle indicazioni pervenute dalle regioni previa verifica dei requisiti e, in mancanza, sulla base di proprie valutazioni, formula le proprie proposte al Consiglio dei ministri, il quale individua gli ospedali da costituire in azienda ospedaliera. Entro sessanta giorni dalla data della deliberazione del Consiglio dei ministri, le regioni costituiscono in azienda, ai sensi del comma 1, i predetti ospedali.

1-quinquies. Nel predisporre il Piano sanitario regionale, e comunque dopo tre anni dall'entrata in

vigore del presente decreto, la regione procede a verificare la permanenza dei requisiti di cui al comma 1-bis e a valutare l'equilibrio economico delle aziende ospedaliere costituite nel suo ambito territoriale. In caso di grave disavanzo nel triennio considerato, oppure di perdita dei requisiti di cui al comma 1bis, la costituzione in azienda viene revocata, secondo le procedure previste per la costituzione medesima, e la regione individua l'unità sanitaria locale subentrante nei relativi rapporti attivi e passivi.

1-sexies. I presidi attualmente costituiti in aziende ospedaliere, con esclusione dei presidi di cui al comma 6, per i quali viene richiesta la conferma e che non soddisfano i requisiti di cui al comma 1-bis, possono essere confermati per un periodo massimo di tre anni dalla data di entrata in vigore **((del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,))**, sulla base di un progetto di adeguamento presentato dalla regione, con la procedura di cui al comma 1-quater.

Alla scadenza del termine previsto nel provvedimento di conferma, ove permanga la carenza dei requisiti, le regioni e il ministero della sanità attivano la procedura di cui all'ultimo periodo del comma l- quinquies; ove i requisiti sussistano, si procede ai sensi del comma 1-quater.

1-septies. Le regioni definiscono le modalità dell'integrazione dell'attività assistenziale delle aziende di cui al comma 1 nella programmazione regionale e le forme della collaborazione con le unità sanitarie locali in rapporto alle esigenze assistenziali dell'ambito territoriale in cui operano, anche ai sensi dell'articolo 3-septies.

1-octies. Ai progetti elaborati dalle regioni e finanziati ai sensi dell'articolo 1, comma 34-bis, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni, hanno titolo a partecipare anche gli enti e gli istituti di cui al comma 12.

**2.** Possono essere individuati come ospedali di rilievo nazionale e di alta specializzazione quelli che dispongono di tutte le seguenti caratteristiche:

a) PERIODO ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229. Il Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della sanità, sentito il Consiglio superiore di sanità e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, provvede, sulla base dell'evoluzione scientifica e tecnologica, ad aggiornare periodicamente l'elenco delle attività di alta specialità e dei requisiti necessari per l'esercizio delle attività medesime;

b) LETTERA ABROGATA DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**3.** Sono ospedali a rilievo nazionale e di alta specializzazione i policlinici universitari, che devono essere inseriti nel sistema di emergenza sanitaria di cui al decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992.

**4.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**5.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 21 DICEMBRE 1999, N. 517.

**6.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 21 DICEMBRE 1999, N. 517.

**7.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**7-bis.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**7-ter.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**8.** Le aziende ospedaliere, incluse quelle di cui al comma 5, devono chiudere il proprio bilancio in pareggio. L'eventuale avanzo di amministrazione è utilizzato per gli investimenti in conto capitale, per oneri di parte corrente e per eventuali forme di incentivazione al personale da definire in sede di contrattazione. Il verificarsi di ingiustificati disavanzi di gestione o la perdita delle caratteristiche strutturali e di attività prescritte, fatta salva l'autonomia dell'università, comportano rispettivamente il commissariamento da parte della regione e la revoca dell'autonomia aziendale.

**9.** Gli ospedali che non siano costituiti in azienda ospedaliera conservano la natura di presidi dell'unità sanitaria locale. Nelle unità sanitarie locali nelle quali sono presenti più ospedali, questi possono essere accorpati ai fini funzionali. Nei presidi ospedalieri dell'unità sanitaria locale è previsto un dirigente medico in possesso dell'idoneità di cui all'art. 17, come responsabile delle funzioni igienico-organizzative, ed un dirigente amministrativo per l'esercizio delle funzioni di coordinamento amministrativo. Il dirigente medico ed il dirigente amministrativo concorrono, secondo le rispettive competenze, al conseguimento degli obiettivi fissati dal direttore generale. A tutti i presidi di cui al presente comma è attribuita autonomia economico-finanziaria con contabilità separata all'interno del bilancio dell'unità sanitaria locale, con l'introduzione delle disposizioni previste per le aziende ospedaliere, in quanto applicabili.

**10.** Fermo restando quanto previsto dall'art. 3, comma 5, lettera g) in materia di personale in esubero, le regioni provvedono alla riorganizzazione di tutti i presidi ospedalieri sulla base delle disposizioni di cui all'art. 4, comma 3, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, correlando gli standard ivi previsti con gli indici di degenza media, l'intervallo di turn-over e la rotazione degli assistiti, ed organizzando gli stessi presidi in dipartimenti.

All'interno dei presidi ospedalieri e delle aziende di cui al presente articolo sono riservati spazi adeguati, da reperire entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, per l'esercizio della libera professione intramuraria ed una quota non inferiore al 5% e non superiore al 10% dei posti-letto per la istituzione di camere a pagamento. I direttori generali delle nuove unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere e, fino al loro insediamento, gli amministratori straordinari pro-tempore, nonché le autorità responsabili delle aziende di cui al comma 5, sono direttamente responsabili dell'attuazione di dette disposizioni. In caso di inosservanza la regione adotta i conseguenti provvedimenti sostitutivi. In caso di documentata impossibilità di assicurare gli spazi necessari alla libera professione all'interno delle proprie strutture, gli spazi stessi sono reperiti, previa autorizzazione della regione, anche mediante appositi contratti tra le unità sanitarie locali e case di cura o altre strutture sanitarie, pubbliche o private. Per l'attività libero-professionale presso le suddette strutture sanitarie i medici sono tenuti ad utilizzare i modulari delle strutture sanitarie pubbliche da cui dipendono. I contratti sono limitati al tempo strettamente necessario per l'approntamento degli spazi per la libera professione all'interno delle strutture pubbliche e comunque non possono avere durata superiore ad un anno e non possono essere rinnovati. Il ricovero in camere a pagamento comporta l'esborso da parte del ricoverato di una retta giornaliera stabilita in relazione al livello di qualità alberghiera delle stesse, nonché, se trattasi di ricovero richiesto in regime libero-professionale, di una somma forfettaria comprensiva di tutti gli interventi medici e chirurgici, delle prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio strettamente connesse ai singoli interventi, differenziata in relazione al tipo di interventi stessi. In ciascuna regione, a decorrere dalla data di entrata in vigore della disciplina di riorganizzazione ospedaliera di cui al presente articolo, e comunque entro un triennio dall'entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, cessano di avere efficacia le disposizioni di cui alla legge 12 febbraio 1968, n. 132, e al decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1969, n. 128, nonché le

disposizioni del decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1969, n. 129.

**11.** I posti letto da riservare, ai sensi del comma 10 per la istituzione di camere a pagamento nonché quelli ascritti agli spazi riservati all'esercizio della libera professione intramuraria, non concorrono ai fini dello standard dei posti letto per mille abitanti previsto dall'articolo 4, comma 3, della legge 30 dicembre 1991, n. 412.

**11-bis.** Al fine di consentire in condizione di compatibilità e di coerenza con le esigenze e le finalità assistenziali delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, l'esercizio delle attività libero professionali in regime ambulatoriale all'interno delle strutture e dei servizi, le disposizioni di cui all'art. 35, comma 2, lettera d), del decreto del Presidente della Repubblica 20 dicembre 1979, n. 761, si applicano anche al restante personale della dirigenza del ruolo sanitario di cui all'art. 15 del presente decreto. Per le prestazioni di consulenza e per la ripartizione dei proventi derivanti dalle predette attività si applicano le vigenti disposizioni contrattuali.

**12.** Nulla è innovato alla vigente disciplina per quanto concerne l'ospedale Galliera di Genova, l'Ordine Mauriziano e gli istituti ed enti che esercitano l'assistenza ospedaliera di cui agli articoli 40, 41 e 43, secondo comma, della legge 23 dicembre 1978, n. 833, fermo restando che l'apporto dell'attività dei suddetti presidi ospedalieri al Servizio sanitario nazionale è regolamentato con le modalità previste dal presente articolo. Entro un anno dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, i requisiti tecnico-organizzativi ed i regolamenti sulla dotazione organica e sull'organizzazione dei predetti presidi sono adeguati, per la parte compatibile, ai princìpi del presente decreto e a quelli di cui all'art. 4, comma 7, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, e sono approvati con decreto del Ministro della sanità.

**13.** I rapporti tra l'ospedale Bambino Gesù, appartenente alla Santa Sede, le strutture del Sovrano Militare Ordine di Malta ed il Servizio sanitario nazionale, relativamente all'attività assistenziale, sono disciplinati da appositi accordi da stipularsi rispettivamente tra la Santa Sede, il Sovrano Militare Ordine di Malta ed il Governo italiano.

---

AGGIORNAMENTO (2)

La Corte Costituzionale, con sentenza 11 giugno-28 luglio 1993, n. 355 (in G.U. 1a s.s. 04/08/1993, n. 32), ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'ottavo comma (terza proposizione) del presente articolo nella parte in cui prevede che le competenze ivi stabilite siano esercitate, rispettivamente, dal Presidente della Giunta regionale, su conforme delibera della Giunta medesima, e dalla Giunta regionale, anziché dalla Regione.
Ha inoltre dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 4, terzo comma, nella parte in cui definisce come ospedali di rilievo nazionale e di alta specializzazione i presidi ospedalieri in cui insiste la prevalenza del percorso formativo del triennio clinico delle facoltà di medicina e chirurgia e, a richiesta dell'università, i presidi ospedalieri che operano in strutture di pertinenza dell'università medesima.

**Art. 5**

(Patrimonio e contabilità)

**1.** Nel rispetto della normativa regionale vigente, il patrimonio delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere è costituito da tutti i beni mobili ed immobili ad esse appartenenti, ivi compresi quelli da trasferire o trasferiti loro dallo Stato o da altri enti pubblici, in virtù di leggi o di provvedimenti amministrativi, nonché da tutti i beni comunque acquisiti nell'esercizio della propria attività o a seguito di atti di liberalità.

**2.** Le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere hanno disponibilità del patrimonio secondo il regime della proprietà privata, ferme restando le disposizioni di cui all'articolo 830, secondo comma , del codice civile. Gli atti di trasferimento a terzi di diritti reali su immobili sono assoggettati a previa autorizzazione della regione. I beni mobili e immobili che le unità sanitarie locali, le aziende ospedaliere e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico utilizzano per il perseguimento dei loro fini istituzionali costituiscono patrimonio indisponibile degli stessi, soggetti alla disciplina dell'articolo 828, secondo comma, del codice civile.

**3.** Le leggi ed i provvedimenti di cui al comma 1 costituiscono titolo per la trascrizione, la quale è esente da ogni onere relativo a imposte e tasse.

**4.** Gli atti di donazione a favore delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere che abbiano ad oggetto beni immobili con specifica destinazione a finalità rientranti nell'ambito del servizio sanitario nazionale, sono esenti dal pagamento delle imposte di donazione, ipotecarie e catastali.

**5.** Qualora non vi abbiano già provveduto, entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore **((del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,))** le regioni emanano norme per la gestione economico finanziaria e patrimoniale delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, informate ai principi di cui al codice civile, cosi come integrato e modificato con decreto legislativo 9 aprile 1991, n. 127, e prevedendo:

a) la tenuta del libro delle deliberazioni del direttore generale;

b) l'adozione del bilancio economico pluriennale di previsione nonché del bilancio preventivo economico annuale relativo all'esercizio successivo;

c) la destinazione dell'eventuale avanzo e le modalità di copertura degli eventuali disavanzi di esercizio;

d) la tenuta di una contabilità analitica per centri di costo e responsabilità che consenta analisi comparative dei costi, dei rendimenti e dei risultati;

e) l'obbligo delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere di rendere pubblici, annualmente, i risultati delle proprie analisi dei costi, dei rendimenti e dei risultati per centri di costo e responsabilità.

f) il piano di valorizzazione del patrimonio immobiliare anche attraverso eventuali dismissioni e conferimenti.

**6.** Per conferire struttura uniforme alle voci dei bilanci pluriennali ed annuali e dei conti consuntivi annuali, nonché omogeneità ai valori inseriti in tali voci e per consentire all'Agenzia per i servizi sanitari regionali rilevazioni comparative dei costi, dei rendimenti e dei risultati, è predisposto apposito schema, con decreto interministeriale emanato di concerto fra i Ministri del tesoro e della sanità, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome.

**7.** Le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere sono tenute agli adempimenti di cui all'articolo 30 della legge 5 agosto 1978, n. 468, e all'articolo 64 del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29. La disciplina contabile di cui al presente articolo decorre dal 1'gennaio 1995 e la contabilità finanziaria è soppressa.

**Art. 5-bis**

(Ristrutturazione edilizia e ammodernamento tecnologico)

**1.** Nell'ambito dei programmi regionali per la realizzazione degli interventi previsti dall'articolo 20 della legge 11 marzo 1988, n.67, il Ministero della sanità può stipulare, di concerto con il Ministero del tesoro, del bilancio e della programmazione economica e d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e nei limiti delle disponibilità finanziarie, iscritte nel bilancio dello Stato e nei bilanci regionali, accordi di programma con le regioni e con altri soggetti pubblici interessati aventi ad oggetto la relativa copertura finanziaria nell'arco pluriennale degli interventi, l'accelerazione delle procedure e la realizzazione di opere, con particolare riguardo alla qualificazione e messa a norma delle strutture sanitarie.

**2.** Gli accordi di programma previsti dal comma 1 disciplinano altresì le funzioni di monitoraggio e di vigilanza demandate al Ministero della sanità, i rapporti finanziari fra i soggetti partecipanti all'accordo, le modalità di erogazione dei finanziamenti statali, le modalità di partecipazione finanziaria delle regioni e degli altri soggetti pubblici interessati, nonché gli eventuali apporti degli enti pubblici preposti all'attuazione.

**3.** In caso di mancata attivazione del programma oggetto dell'accordo entro i termini previsti dal medesimo programma, la copertura finanziaria assicurata dal Ministero della sanità viene riprogrammata e riassegnata, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, in favore di altre regioni o enti pubblici interessati al programma di investimenti, tenuto conto della capacità di spesa e di immediato utilizzo delle risorse da parte dei

medesimi.

**((45))**

---

AGGIORNAMENTO (45)

Il D.L. 23 dicembre 2013, n. 145, convertito con modificazioni dalla L. 21 febbraio 2014, n. 9, ha disposto (con l'art. 6, comma 7) che sono validi gli accordi di cui al presente articolo non stipulati in modalità elettronica a far data dal 1° gennaio 2013 e fino alle date in cui la stipula in modalità elettronica diventa obbligatoria ai sensi, rispettivamente, dei citati articoli 15, comma 2-bis, della legge 7 agosto 1990, n. 241, e 6, comma 4, del citato decreto-legge n. 179 del 2012.

**Art. 6**

Rapporti tra Servizio sanitario nazionale ed Università

**1. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 21 DICEMBRE 1999, N. 517))**.

**2.** Per soddisfare le specifiche esigenze del Servizio sanitario nazionale, connesse alla formazione degli specializzandi e all'accesso ai ruoli dirigenziali del Servizio sanitario nazionale, le università e le regioni Stipulano specifici protocolli di intesa per disciplinare le modalità della reciproca collaborazione. I rapporti in attuazione delle predette intese sono regolati con appositi accordi tra le università, le aziende ospedaliere, le unità sanitarie locali, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e gli istituiti zooprofilattici sperimentali. Ferma restando la disciplina di cui al decreto legislativo 8 agosto 1991, n. 257, sulla formazione specialistica, nelle scuole di specializzazione attivate presso le predette strutture sanitarie in possesso dei requisiti di idoneità di cui all'art. 7 del citato decreto legislativo n. 257/1991, la titolarità dei corsi di insegnamento previsti dall'ordinamento didattico universitario è affidata ai dirigenti delle strutture presso le quali si svolge la formazione stessa, in conformità ai protocolli d'intesa di cui al comma 1. Ai fini della programmazione del numero degli specialisti da

formare, si applicano le disposizioni di cui all'art. 2 del decreto legislativo 8 agosto 1991, n. 257, tenendo anche conto delle esigenze conseguenti alle disposizioni sull'accesso alla dirigenza di cui all'art. 15 del presente decreto. Il diploma di specializzazione conseguito presso le predette scuole è rilasciato a firma del direttore della scuola e del rettore dell'università competente.
Sulla base delle esigenze di formazione e di prestazioni rilevate dalla programmazione regionale, analoghe modalità per l'istituzione dei corsi di specializzazione possono essere previste per i presidi ospedalieri delle unità sanitarie locali, le cui strutture siano in possesso dei requisiti di idoneità previsti dall'art. 7 del decreto legislativo 8 agosto 1991, n. 257.

**3.** A norma dell'art. 1, lettera o), della legge 23 ottobre 1992, n. 421, la formazione del personale sanitario infermieristico, tecnico e della riabilitazione avviene in sede ospedaliera ovvero presso altre strutture del Servizio sanitario nazionale e istituzioni private accreditate. I requisiti di idoneità e l'accreditamento delle strutture sono disciplinati con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica d'intesa con il Ministro della sanità. Il Ministro della sanità individua con proprio decreto le figure professionali da formare ed i relativi profili. Il relativo ordinamento didattico è definito, ai sensi dell'art. 9 della legge 19 novembre 1990, n. 341, con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica emanato di concerto con il Ministro della sanità. Per tali finalità le regioni e le università attivano appositi protocolli di intesa per l'espletamento dei corsi di cui all'art. 2 della legge 19 novembre 1990, n. 341. La titolarità dei corsi di insegnamento previsti dall'ordinamento didattico universitario è affidata di norma a personale del ruolo sanitario dipendente dalle strutture presso le quali si svolge la formazione stessa, in possesso dei requisiti previsti. I rapporti in attuazione delle predette intese sono regolati con appositi accordi tra le università, le aziende ospedaliere, le unità sanitarie locali, le istituzioni pubbliche e private accreditate e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. I diplomi conseguiti sono rilasciati a firma del responsabile del corso e del rettore dell'università competente.
L'esame finale, che consiste in una prova scritta ed in una prova pratica, abilita all'esercizio professionale. Nelle commissioni di esame è assicurata la presenza di rappresentanti dei collegi professionali, ove costituiti. I corsi di studio relativi alle figure professionali individuate ai sensi del presente articolo e previsti dal precedente ordinamento che non siano stati riordinati ai sensi del

citato art. 9 della legge 19 novembre 1990, n. 341, sono soppressi entro due anni a decorrere dal 1 gennaio 1994, garantendo, comunque, il completamento degli studi agli studenti che si iscrivono entro il predetto termine al primo anno di corso. A decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto, per l'accesso alle scuole ed ai corsi disciplinati dal precedente ordinamento è in ogni caso richiesto il possesso di un diploma di scuola secondaria superiore di secondo grado di durata quinquennale. Alle scuole ed ai corsi disciplinati dal precedente ordinamento e per il predetto periodo temporale possono accedere gli aspiranti che abbiano superato il primo biennio di scuola secondaria superiore per i posti che non dovessero essere coperti dai soggetti in possesso del diploma di scuola secondaria superiore di secondo grado.

**4.** In caso di mancata stipula dei protocolli di intesa di cui al presente articolo, entro centoventi giorni dalla costituzione delle nuove unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, previa diffida, gli accordi sono approvati dal Presidente del Consiglio dei Ministri su proposta dei Ministri delle sanità e dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica.

**5.** Nelle strutture delle facoltà di medicina e chirurgia il personale laureato medico ed odontoiatra di ruolo, in servizio alla data del 31 ottobre 1992, dell'area tecnico-scientifica e socio- sanitaria, svolge anche le funzioni assistenziali. In tal senso è modificato il contenuto delle attribuzioni dei profili del collaboratore e del funzionario tecnico socio-sanitario in possesso del diploma di laurea in medicina e chirurgia ed in odontoiatria. È fatto divieto alle università di assumere nei profili indicati i laureati in medicina e chirurgia ed in odontoiatria.

## Art. 6-bis

(Protocolli d'intesa tra le regioni, le università e le strutture del Servizio sanitario nazionale)

**1. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 21 DICEMBRE 1999, N. 517))**.

**2.** Fino all'emanazione del decreto di cui al comma 1 si applicano le linee guida di cui al decreto dei

Ministri della sanità e dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 31 luglio 1997, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.181 del 5 agosto 1997. **((14))**

**3.** Fino all'emanazione del decreto di cui al comma 1 le strutture sono individuate, per quanto concerne la formazione specialistica, in conformità al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 17 dicembre 1997, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 17 del 21 gennaio 1997 e, per quanto concerne i diplomi universitari, in conformità al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 24 settembre 1997, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.234 del 7 ottobre 1997. **((14))**

---

AGGIORNAMENTO (14)

Il D.Lgs. 21 dicembre 1999, n. 517 ha disposto (con l'art. 1, comma 5) che il termine previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo è differito alla data di entrata in vigore dell'atto di indirizzo e coordinamento previsto dal comma 2 dell'art. 1 del suddetto decreto.

**Art. 6-ter**

**(( (Fabbisogno di personale sanitario) ))**

**((**

**1. Entro il 30 aprile di ciascun anno il Ministro della sanità, sentiti la Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e la Federazione nazionale degli Ordini dei medici chirurghi e odontoiatri e degli altri Ordini e Collegi professionali interessati, determina con uno o più decreti il fabbisogno per il Servizio sanitario nazionale, anche suddiviso per regioni, in ordine ai medici chirurghi, veterinari, odontoiatri, farmacisti, biologi, chimici, fisici, psicologi, nonché al personale sanitario infermieristico, tecnico e della riabilitazione ai soli fini della programmazione da parte del Ministero dell'università e della ricerca scientifica e**

**tecnologica degli accessi ai corsi di diploma di laurea, alle scuole di formazione specialistica e ai corsi di diploma universitario. Con la stessa procedura è determinato, altresì, il fabbisogno degli ottici, degli odontotecnici e del restante personale sanitario e socio-sanitario che opera nei servizi e nelle strutture del Servizio sanitario nazionale.**

**2. A tali fini i decreti di cui al comma 1 tengono conto di:**

**a) obiettivi e livelli essenziali di assistenza indicati dal Piano sanitario nazionale e da quelli regionali;**

**b) modelli organizzativi dei servizi;**

**c) offerta di lavoro;**

**d) domanda di lavoro, considerando il personale in corso di formazione e il personale già formato, non ancora immesso nell'attività lavorativa.**

**3. Gli enti pubblici e privati e gli ordini e collegi professionali sono tenuti a fornire al Ministero della sanità i dati e gli elementi di valutazione necessari per la determinazione dei fabbisogni riferiti alle diverse categorie professionali; in caso di inadempimento entro il termine prescritto il Ministero provvede all'acquisizione dei dati attraverso commissari ad acta ponendo a carico degli enti inadempienti gli oneri a tal fine sostenuti.**

**))**

**Art. 7**

(Dipartimenti di prevenzione).

**1. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229))**.

**2.** Le attività di indirizzo e coordinamento necessarie per assicurare la uniforme attuazione delle normative comunitarie e degli organismi internazionali sono assicurate dal Ministero della sanità che si avvale, per gli aspetti di competenza, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la

prevenzione e la sicurezza del lavoro, degli istituti zooprofilattici sperimentali, dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, dell'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente e degli istituti di ricerca del CNR e dell'ENEA.

**3.** I dipartimenti di prevenzione, tramite la regione, acquisiscono dall'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro e dall'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro ogni informazione utile ai fini della conoscenza dei rischi per la tutela della salute e per la sicurezza degli ambienti di lavoro. L'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro garantisce la trasmissione delle anzidette informazioni anche attraverso strumenti telematici.

**Art. 7-bis**

**(( (Dipartimento di prevenzione) ))**

**((**

**1. Le regioni disciplinano l'istituzione e l'organizzazione del dipartimento della prevenzione secondo i principi contenuti nelle disposizioni del presente articolo e degli articoli 7-ter e 7-quater.**
**Il dipartimento di prevenzione è struttura operativa dell'unità sanitaria locale che garantisce la tutela della salute collettiva, perseguendo obiettivi di promozione della salute, prevenzione delle malattie e delle disabilità, miglioramento della qualità della vita.**

**2. A tal fine il dipartimento di prevenzione promuove azioni volte a individuare e rimuovere le cause di nocività e malattia di origine ambientale, umana e animale, mediante iniziative coordinate con i distretti, con i dipartimenti dell'azienda sanitaria locale e delle aziende ospedaliere, prevedendo il coinvolgimento di operatori di di- verse discipline. Partecipa alla formulazione del programma di attività della unità sanitaria locale, formulando proposte d'intervento nelle materie di competenza e indicazioni in ordine alla loro copertura finanziaria.**

**))**

**Art. 7-ter**

(Funzioni del dipartimento di prevenzione)

**1.** In base alla definizione dei livelli essenziali di assistenza, il dipartimento di prevenzione garantisce le seguenti funzioni di prevenzione collettiva e sanità pubblica, anche a supporto dell'autorità sanitaria locale:

a) profilassi delle malattie infettive e parassitarie;

b) tutela della collettività dai rischi sanitari degli ambienti di vita anche con riferimento agli effetti sanitari degli inquinanti ambientali;

c) tutela della collettività e dei singoli dai rischi infortunistici e sanitari connessi agli ambienti di lavoro;

d) sanità pubblica veterinaria, che comprende sorveglianza epidemiologica delle popolazioni animali e profilassi delle malattie infettive e parassitarie; farmacovigilanza veterinaria; igiene delle produzioni zootecniche; tutela igienico sanitaria degli alimenti di origine animale;

e) tutela igienico-sanitaria degli alimenti;

f) sorveglianza e prevenzione nutrizionale.

**((f-bis tutela della salute nelle attività sportive.))**

**2.** Il dipartimento di prevenzione contribuisce inoltre alle attività di promozione della salute e di prevenzione delle malattie cronico- degenerative in collaborazione con gli altri servizi e dipartimenti aziendali.

**Art. 7-quater**

(Organizzazione del dipartimento di prevenzione)

**1.** Il dipartimento di prevenzione opera nell'ambito del Piano attuativo locale, ha autonomia organizzativa e contabile ed è organizzato in centri di costo e di responsabilità. Il direttore del dipartimento è scelto dal direttore generale tra i direttori di struttura complessa del dipartimento con almeno cinque anni di anzianità di funzione e risponde alla direzione aziendale del perseguimento degli obiettivi aziendali, dell'assetto organizzativo e della gestione, in relazione alle risorse assegnate.

**2.** Le regioni disciplinano l'articolazione delle aree dipartimentali di sanità pubblica, della tutela della salute negli ambienti di lavoro e della sanità pubblica veterinaria, prevedendo strutture organizzative specificamente dedicate a:

a) igiene e sanità pubblica;

b) igiene degli alimenti e della nutrizione;

c) prevenzione e sicurezza degli ambienti di lavoro;

d) sanità animale;

e) igiene della produzione, trasformazione, commercializzazione, conservazione e trasporto degli alimenti di origine animale e loro derivati;

f) igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche.

**3.** Le strutture organizzative si distinguono in servizi o in unità operative, in rapporto all'omogeneità della disciplina di riferimento ed alle funzioni attribuite, nonché alle caratteristiche e alle dimensioni del bacino di utenza.

**4.** Le strutture organizzative dell'area di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare operano quali centri di responsabilità, dotati di autonomia tecnico-funzionale e organizzativa nell'ambito della struttura dipartimentale, e rispondono del perseguimento degli obiettivi dipartimentali e aziendali, dell'attuazione delle disposizioni normative e regolamentari regionali, nazionali e internazionali, nonché della gestione delle risorse economiche attribuite.

**((**

**4-bis. L'articolazione delle aree dipartimentali nelle strutture organizzative di cui al comma 2 rappresenta il livello di organizzazione che le regioni assicurano per garantire l'esercizio delle funzioni comprese nei livelli essenziali di assistenza, nonché l'osservanza degli obblighi previsti dall'ordinamento dell'Unione europea.**

**4-ter. Le regioni assicurano che le strutture organizzative di cui alle lettere b), d), e) e f) del comma 2 siano dotate di personale adeguato, per numero e qualifica, a garantire le finalità di cui al comma 4-bis, nonché l'adempimento degli obblighi derivanti dall'ordinamento dell'Unione europea in materia di controlli ufficiali, previsti dal regolamento (CE) n. 882/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004.**

**4-quater. Le strutture organizzative di cui al comma 2 sono possibilmente individuate quali strutture complesse))**

**5.** Nella regolamentazione del dipartimento di prevenzione, le regioni possono prevedere, secondo le articolazioni organizzative adottate, la disciplina delle funzioni di medicina legale e necroscopica ovvero di altre funzioni di prevenzione comprese nei livelli essenziali di assistenza.

**Art. 7-quinquies**

**(( (Coordinamento con le Agenzie regionali per l'ambiente) ))**

**((**

**1. Il Ministro della sanità ed il Ministro dell'ambiente, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, stipulano, nell'ambito delle rispettive competenze, un accordo quadro per il coordinamento e la integrazione degli interventi per la tutela della salute e dell'ambiente che individua i settori di azione congiunta ed i relativi programmi operativi.**

**2. Le regioni individuano le modalità e i livelli di integrazione fra politiche sanitarie e politiche**

**ambientali, prevedendo la stipulazione di accordi di programma e convenzioni tra le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere e le agenzie regionali per la protezione dell'ambiente per la tutela della popolazione dal rischio ambientale, con particolare riguardo alle attività di sorveglianza epidemiologica e di comunicazione del rischio. Tali accordi devono comunque garantire l'erogazione delle prestazioni richieste dalle unità sanitarie locali per lo svolgimento di funzioni e di compiti istituzionali senza oneri aggiuntivi per il Servizio sanitario nazionale.**

**3. Le regioni e le unità sanitarie locali, per le attività di laboratorio già svolte dai presidi multizonali di prevenzione come compito di istituto, in base a norme vigenti, nei confronti delle unità sanitarie locali, si avvalgono delle agenzie regionali per la protezione dell'ambiente.**

**))**

**Art. 7-sexies**

**(( (Istituti zooprofilattici sperimentali e Uffici veterinari del Ministero della sanità) ))**

**((**

**1. I servizi veterinari si avvalgono delle prestazioni e della collaborazione tecnico-scientifica degli Istituti zooprofilattici sperimentali. La programmazione regionale individua le modalità di raccordo funzionale tra i servizi veterinari delle unità sanitarie locali e gli Istituti zooprofilattici sperimentali per il coordinamento delle attività di sanità pubblica veterinaria, nonché le modalità integrative rispetto all'attività dei Posti di ispezione frontaliera veterinaria e degli Uffici veterinari di con- fine, porto ed aeroporto e quelli per gli adempimenti degli obblighi comunitari.**

**))**

**Art. 7-septies**

**(( (Funzioni di profilassi internazionale) ))**

**((**

**1. Nell'ambito di quanto previsto dal decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, relativamente alle funzioni di profilassi internazionale, le attribuzioni di igiene pubblica, ambientale e del lavoro di cui al decreto ministeriale 22 febbraio 1984, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 77 del 17 marzo 1984, ed al decreto ministeriale 2 maggio 1985, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 18 giugno 1985, ad esclusione delle suddette funzioni di profilassi internazionali su merci, persone e flussi migratori svolte dagli Uffici di sanità marittima e aerea del Ministero della sanità, sono svolte dai dipartimenti di prevenzione delle unità sanitarie locali territorialmente competenti.**

**))**

**Art. 7-octies**

**(( (Coordinamento delle attività di prevenzione nei luoghi di lavoro) ))**

**((**

**1. Con atto di indirizzo e coordinamento, emanato ai sensi dell'articolo 8 della legge 15 marzo 1997, n. 59, sono definiti, sulla base dei principi e criteri di cui agli articoli 7-bis e 7-ter, gli indirizzi per un programma di azione nazionale per la prevenzione degli infortuni e la tutela della salute nei luoghi di lavoro, con particolare attenzione al coordinamento fra le competenze ispettive delle unità sanitarie locali, cui spetta la vigilanza sull'ambiente di lavoro, e quelle degli ispettorati del lavoro e dell'INAIL, nonché delle altre strutture di vigilanza, fermo restando quanto previsto in materia dal decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626, e in particolare gli articoli 25 e 27.**

**2. Il dipartimento di prevenzione assicura, nella programmazione della propria attività destinata alla tutela della salute e della sicurezza negli ambienti di lavoro, il raccordo con gli organismi paritetici previsti dall'articolo 20 del decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626, o, qualora non ancora costituiti, con le parti sociali.**

**))**

TITOLO II

PRESTAZIONI

**Art. 8**

Disciplina dei rapporti per l'erogazione delle prestazioni assistenziali

**1.** Il rapporto tra il Servizio sanitario nazionale, i medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta è disciplinato da apposite convenzioni di durata triennale conformi agli accordi collettivi nazionali stipulati, ai sensi dell'articolo 4, comma 9, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, con le organizzazioni sindacali di categoria maggiormente rappresentative in campo nazionale. La rappresentatività delle organizzazioni sindacali è basata sulla consistenza associativa. Detti accordi devono tenere conto dei seguenti principi:

0a) prevedere che le attività e le funzioni disciplinate dall'accordo collettivo nazionale siano individuate tra quelle previste nei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 2, nei limiti delle disponibilità finanziarie complessive del Servizio sanitario nazionale, fatto salvo quanto previsto dalle singole regioni con riguardo ai livelli di assistenza ed alla relativa copertura economica a carico del bilancio regionale;

a) prevedere che la scelta del medico è liberamente effettuata dall'assistito, nel rispetto di un limite. massimo di assistiti per medico, ha validità annuale ed è tacitamente rinnovata;

b) regolamentare la possibilità di revoca della scelta da parte dell'assistito nel corso dell'anno nonché la ricusazione della scelta da parte del medico, qualora ricorrano eccezionali ed accertati motivi di incompatibilità;

b-bis) nell'ambito dell'organizzazione distrettuale del servizio, garantire l'attività assistenziale per l'intero arco della giornata e per tutti i giorni della settimana, nonché un'offerta integrata delle prestazioni dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, della guardia medica, della medicina dei servizi e degli specialisti ambulatoriali, adottando forme organizzative monoprofessionali, denominate aggregazioni funzionali territoriali, che condividono, in forma strutturata, obiettivi e percorsi assistenziali, strumenti di valutazione della qualità assistenziale, linee guida, audit e strumenti analoghi, nonché forme organizzative multiprofessionali, denominate unità complesse di cure primarie, che erogano prestazioni assistenziali tramite il coordinamento e l'integrazione dei professionisti delle cure primarie e del sociale a rilevanza sanitaria tenuto conto della peculiarità delle aree territoriali quali aree metropolitane, aree a popolazione sparsa e isole minori;

b-ter) prevedere che per le forme organizzative multiprofessionali le aziende sanitarie possano adottare, anche per il tramite del distretto sanitario, forme di finanziamento a budget;

b-quater) definire i compiti, le funzioni ed i criteri di selezione del referente o del coordinatore delle forme organizzative previste alla lettera b-bis);

b-quinquies) disciplinare le condizioni, i requisiti e le modalità con cui le regioni provvedono alla dotazione strutturale, strumentale e di servizi delle forme organizzative di cui alla lettera b-bis) sulla base di accordi regionali o aziendali, potendo prevedere un incremento del numero massimo di assistiti in carico ad ogni medico di medicina generale nell'ambito dei modelli organizzativi multi professionali nei quali è prevista la presenza oltre che del collaboratore di studio, anche di personale infermieristico e dello psicologo, senza ulteriori oneri a carico della finanza pubblica;

b-sexies) prevedere le modalità attraverso le quali le aziende sanitarie locali, sulla base della programmazione regionale e nell'ambito degli indirizzi nazionali, individuano gli obiettivi e concordano i programmi di attività delle forme aggregative di cui alla lettera b-bis) e definiscono i conseguenti livelli di spesa programmati, in coerenza con gli obiettivi e i programmi di attività del distretto, anche avvalendosi di quanto previsto nella lettera b-ter);

b-septies) prevedere che le convenzioni nazionali definiscano standard relativi all'erogazione delle prestazioni assistenziali, all'accessibilità ed alla continuità delle cure, demandando agli accordi integrativi regionali la definizione di indicatori e di percorsi applicativi;

c) disciplinare gli ambiti e le modalità di esercizio della libera professione prevedendo che: il tempo complessivamente dedicato alle attività in libera professione non rechi pregiudizio al corretto e puntuale svolgimento degli obblighi del medico, nello studio medico e al domicilio del paziente; le prestazioni offerte in attività libero-professionale siano definite nell'ambito della convenzione, anche al fine di escludere la coincidenza tra queste e le prestazioni incentivanti di cui alla lettera d); il medico sia tenuto a comunicare all'azienda unità sanitaria locale l'avvio dell'attività in libera professione, indicandone sede ed orario di svolgimento, al fine di consentire gli opportuni controlli; sia prevista una preferenza nell'accesso a tutte le attività incentivate previste dagli accordi integrativi in favore dei medici che non esercitano attività libero-professionale strutturata nei confronti dei propri assistiti. Fino alla stipula della nuova convenzione sono fatti salvi i rapporti professionali in atto con le aziende termali.

In ogni caso, il non dovuto pagamento, anche parziale, di prestazioni da parte dell'assistito o l'esercizio di attività libero-professionale al di fuori delle modalità e dei limiti previsti dalla convenzione comportano l'immediata cessazione del rapporto convenzionale con il Servizio sanitario nazionale;

d) ridefinire la struttura del compenso spettante al medico, prevedendo una quota fissa per ciascun soggetto iscritto alla sua lista, corrisposta su base annuale in rapporto alle funzioni definite in convenzione; una quota variabile in considerazione del raggiungimento degli obiettivi previsti dai programmi di attività e del rispetto dei conseguenti livelli di spesa programmati di cui alla lettera f); una quota variabile in considerazione dei compensi per le prestazioni e le attività previste negli accordi nazionali e regionali, in quanto funzionali allo sviluppo dei programmi di cui alla lettera f);

e) LETTERA ABROGATA DAL D.L. 13 SETTEMBRE 2012, N. 158, CONVERTITO CON MODIFICAZIONI DALLA L. 8 NOVEMBRE 2012, N. 189;

f) LETTERA ABROGATA DAL D.L. 13 SETTEMBRE 2012, N. 158, CONVERTITO CON MODIFICAZIONI DALLA L. 8 NOVEMBRE 2012, N. 189;

f-bis) prevedere la possibilità per le aziende sanitarie di stipulare accordi per l'erogazione di specifiche attività assistenziali, con particolare riguardo ai pazienti affetti da patologia cronica,

secondo modalità e in funzione di obiettivi definiti in ambito regionale;

g) disciplinare le modalità di partecipazione dei medici alla definizione degli obiettivi e dei programmi di attività del distretto e alla verifica del loro raggiungimento;

h) prevedere che l'accesso al ruolo unico per le funzioni di medico di medicina generale del Servizio sanitario nazionale avvenga attraverso una graduatoria unica per titoli, predisposta annualmente a livello regionale e secondo un rapporto ottimale definito nell'ambito degli accordi regionali, in modo che l'accesso medesimo sia consentito ai medici forniti dell'attestato o del diploma di cui all'articolo 21 del decreto legislativo 17 agosto 1999, n. 368, e a quelli in possesso di titolo equipollente, ai sensi dell'articolo 30 del medesimo decreto. Ai medici forniti dell'attestato o del diploma è comunque riservata una percentuale prevalente di posti in sede di copertura delle zone carenti, con l'attribuzione di un adeguato punteggio, che tenga conto anche dello specifico impegno richiesto per il conseguimento dell'attestato o del diploma;

h-bis) prevedere che l'accesso alle funzioni di pediatra di libera scelta del Servizio sanitario nazionale avvenga attraverso una graduatoria per titoli predisposta annualmente a livello regionale e secondo un rapporto ottimale definito nell'ambito degli accordi regionali;

h-ter) disciplinare l'accesso alle funzioni di specialista ambulatoriale del Servizio sanitario nazionale secondo graduatorie provinciali alle quali sia consentito l'accesso esclusivamente al professionista fornito del titolo di specializzazione inerente alla branca d'interesse. Il requisito della specializzazione non è richiesto per l'accesso alle funzioni di specialista odontoiatra ambulatoriale del Servizio sanitario nazionale;

i) regolare la partecipazione dei medici convenzionati a società, anche cooperative, anche al fine di prevenire l'emergere di conflitti di interesse con le funzioni attribuite agli stessi medici dai rapporti convenzionali in atto;

l) prevedere la possibilità di stabilire specifici accordi con i medici già titolari di convenzione operanti in forma associata, secondo modalità e in funzione di specifici obiettivi definiti in ambito convenzionale;

m) prevedere le modalità con cui la convenzione possa essere sospesa, qualora nell'ambito della integrazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta nella organizzazione distrettuale, le unità sanitarie locali attribuiscano a tali medici l'incarico di direttore di distretto o altri

incarichi temporanei ritenuti inconciliabili con il mantenimento della convenzione.

m-bis) promuovere la collaborazione interprofessionale dei medici di medicina generale dei pediatri di libera scelta con i farmacisti delle farmacie pubbliche e private operanti in convenzione con il Servizio sanitario nazionale, in riferimento alle disposizioni di cui all'articolo 11 della legge 18 giugno 2009, n. 69, e al relativo decreto legislativo di attuazione.

m-ter) prevedere l'adesione obbligatoria dei medici all'assetto organizzativo e al sistema informativo definiti da ciascuna regione, al Sistema informativo nazionale, compresi gli aspetti relativi al sistema della tessera sanitaria, secondo quanto stabilito dall'articolo 50 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, nonché la partecipazione attiva all'applicazione delle procedure di trasmissione telematica delle ricette mediche.

m-quater) fermo restando quanto previsto dalla lettera 0a), prevedere modalità e forme d'incentivo per i medici inseriti nelle graduatorie affinchè sia garantito il servizio nelle zone carenti di personale medico nonché specifiche misure alternative volte a compensare l'eventuale rinuncia agli incarichi assegnati.

**1-bis.** Le aziende unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere, in deroga a quanto previsto dal comma 1, utilizzano, ad esaurimento, nell'ambito del numero delle ore di incarico svolte alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, i medici addetti alla stessa data alle attività di guardia medica e di medicina dei servizi. Per costoro valgono le convenzioni stipulate ai sensi dell'art. 48 della legge 23 dicembre 1978, n. 833. Entro un anno dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, le regioni possono individuare aree di attività della emergenza territoriale e della medicina dei servizi, che, al fine del miglioramento dei servizi, richiedono l'instaurarsi di un rapporto d'impiego. A questi fini, i medici in servizio alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, addetti a tali attività, i quali al 31 dicembre 1998 risultavano titolari di un incarico a tempo indeterminato da almeno cinque anni, o comunque al compimento del quinto anno di incarico a tempo indeterminato, sono inquadrati a domanda nel ruolo sanitario, nei limiti dei posti delle dotazioni organiche definite ed approvate nel rispetto dei principi di cui all'articolo 6 del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni, e previo

giudizio di idoneità secondo le procedure di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 dicembre 1997, n.502. Nelle more del passaggio alla dipendenza, le regioni possono prevedere adeguate forme di integrazione dei medici convenzionati addetti alla emergenza sanitaria territoriale con attività dei servizi del sistema di emergenza-urgenza secondo criteri di flessibilità operativa, incluse forme di mobilità interaziendale.

**2.** Il rapporto con le farmacie pubbliche e private è disciplinato da convenzioni di durata triennale conformi agli accordi collettivi nazionali stipulati a norma dell'art. 4, comma 9, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, con le organizzazioni sindacali di categoria maggiormente rappresentative in campo nazionale. Detti accordi devono tener conto dei seguenti principi:

a) le farmacie pubbliche e private erogano l'assistenza farmaceutica per conto delle unità sanitarie locali del territorio regionale dispensando, su presentazione della ricetta del medico, specialità medicinali, preparati galenici, prodotti dietetici, presidi medico-chirurgici e altri prodotti sanitari erogabili dal Servizio sanitario nazionale e svolgendo, nel rispetto di quanto previsto dai Piani socio-sanitari regionali e previa adesione del titolare della farmacia, da esprimere secondo le modalità stabilite dalle singole Regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, le ulteriori funzioni di cui alla lettera b-bis), fermo restando che l'adesione delle farmacie pubbliche è subordinata all'osservanza dei criteri fissati con decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentito il Ministro dell'interno, in base ai quali garantire il rispetto delle norme vigenti in materia di patto di stabilità dirette agli enti locali, senza maggiori oneri per la finanza pubblica e senza incrementi di personale nei limiti previsti dai livelli di assistenza;

b) per la dispensazione dei prodotti di cui alla lettera a) l'unità sanitaria locale corrisponde alla farmacia il prezzo del prodotto erogato, al netto della eventuale quota di partecipazione alla spesa dovuta dall'assistito. Ai fini della liquidazione la farmacia è tenuta alla presentazione della ricetta corredata del bollino o di altra documentazione comprovante l'avvenuta consegna all'assistito. Per il pagamento del dovuto oltre il termine fissato dagli accordi regionali di cui alla successiva lettera c) non possono essere riconosciuti interessi superiore a quelli legali;

b-bis) provvedere a disciplinare:

1) la partecipazione delle farmacie pubbliche e private operanti in convenzione con il Servizio sanitario nazionale, di seguito denominate farmacie, al servizio di assistenza domiciliare integrata a favore dei pazienti residenti o domiciliati nel territorio della sede di pertinenza di ciascuna farmacia, a supporto delle attività del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta. L'azienda unità sanitaria locale individua la farmacia competente all'erogazione del sevizio per i pazienti che risiedono o hanno il proprio domicilio nel territorio in cui sussiste condizione di promiscuità tra più sedi farmaceutiche, sulla base del criterio della farmacia più vicina, per la via pedonale, all'abitazione del paziente; nel caso in cui una farmacia decida di non partecipare all'erogazione del servizio di assistenza domiciliare integrata, per i pazienti residenti o domiciliati nella relativa sede, l'azienda unità sanitaria locale individua la farmacia competente sulla base del criterio di cui al precedente periodo. La partecipazione al servizio può prevedere:

1.1) la dispensazione e la consegna domiciliare di farmaci e dispositivi medici necessari;

1.2) la preparazione, nonché la dispensazione al domicilio delle miscele per la nutrizione artificiale e dei medicinali antidolorifici, nel rispetto delle relative norme di buona preparazione e di buona pratica di distribuzione dei medicinali e nel rispetto delle prescrizioni e delle limitazioni stabilite dalla vigente normativa;

1.3) la dispensazione per conto delle strutture sanitarie dei farmaci a distribuzione diretta;

1.4) la messa a disposizione di operatori socio-sanitari, di infermieri e di fisioterapisti, per la effettuazione, a domicilio, di specifiche prestazioni professionali richieste dal medico di famiglia o dal pediatra di libera scelta, fermo restando che le prestazioni infermieristiche o fisioterapiche che possono essere svolte presso la farmacia, sono limitate a quelle di cui al numero 4) e alle ulteriori prestazioni, necessarie allo svolgimento dei nuovi compiti delle farmacie, individuate con decreto del Ministro dei lavoro, della salute e delle politiche sociali, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;

2) la collaborazione delle farmacie alle iniziative finalizzate a garantire il corretto utilizzo dei medicinali prescritti e il relativo monitoraggio; a favorire l'aderenza dei malati alle terapie mediche, anche attraverso la partecipazione a specifici programmi di farmacovigilanza. Tale collaborazione avviene previa partecipazione dei farmacisti che vi operano ad appositi programmi di formazione;

3) la definizione di servizi di primo livello, attraverso i quali le farmacie partecipano alla realizzazione

dei programmi di educazione sanitaria e di campagne di prevenzione delle principali patologie a forte impatto sociale, rivolti alla popolazione generale ed ai gruppi a rischio e realizzati a livello nazionale e regionale, ricorrendo a modalità di informazione adeguate al tipo di struttura e, ove necessario, previa formazione dei farmacisti che vi operano;

4) la definizione di servizi di secondo livello rivolti ai singoli assistiti, in coerenza con le linee guida ed i percorsi diagnostico-terapeutici previsti per le specifiche patologie, su prescrizione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, anche avvalendosi di personale infermieristico. Gli accordi regionali definiscono le condizioni e le modalità di partecipazione delle farmacie ai predetti servizi di secondo livello; la partecipazione alle campagne di prevenzione può prevedere l'inserimento delle farmacie tra i punti forniti di defibrillatori semiautomatici;

5) l'effettuazione, presso le farmacie, nell'ambito dei servizi di secondo livello di cui al numero 4, di prestazioni analitiche di prima istanza rientranti nell'ambito dell'autocontrollo, nei limiti e alle condizioni stabiliti con decreto, di natura non regolamentare, del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, restando in ogni caso esclusa l'attività di prescrizione e diagnosi, nonché il prelievo di sangue o di plasma mediante siringhe o dispositivi equivalenti;

6) le modalità con cui nelle farmacie gli assistiti possano prenotare prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale presso le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate, e provvedere al pagamento delle relative quote di partecipazione alla spesa a carico del cittadino, nonché ritirare i referti relativi a prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale effettuate presso le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate; le modalità per il ritiro dei referti sono fissate, nel rispetto delle previsioni contenute nel decreto legislativo 23 giugno 2003, n. 196, recante il codice in materia protezione dei dati personali e in base a modalità, regole tecniche e misure di sicurezza, con decreto, di natura non regolamentare, del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentito il Garante per la protezione dei dati personali;

7) i requisiti richiesti alle farmacie per la partecipazione alle attività di cui alla presente lettera;

8) la promozione della collaborazione interprofessionale dei farmacisti delle farmacie pubbliche e private operanti in convenzione con il Servizio sanitario nazionale con i medici di medicina generale e i

pediatri di libera scelta, in riferimento alle attività di cui alla presente lettera;

c) demandare ad accordi di livello regionale la disciplina delle modalità di presentazione delle ricette e i tempi dei pagamenti dei corrispettivi nonché l'individuazione di modalità differenziate di erogazione delle prestazioni finalizzate al miglioramento dell'assistenza definendo le relative condizioni economiche anche in deroga a quanto previsto alla precedente lettera b).

c-bis) **((l'accordo collettivo nazionale definisce i principi e i criteri per la remunerazione, da parte del Servizio sanitario nazionale, delle prestazioni e delle funzioni assistenziali di cui all'articolo 11 della legge 18 giugno 2009, n. 69, e al decreto legislativo 3 ottobre 2009, n. 153, nei limiti delle risorse a tale scopo vincolate nell'ambito del fabbisogno sanitario nazionale standard))**;

c-ter) **((fermi restando i limiti di spesa fissati dall'accordo nazionale ed entro un limite di spesa relativo alla singola regione e provincia autonoma di importo non superiore a quello a tale scopo vincolato nell'ambito del fabbisogno sanitario nazionale standard, gli accordi di livello regionale e provinciale disciplinano le modalità e i tempi dei pagamenti per la remunerazione delle prestazioni e delle funzioni assistenziali di cui alla lettera c-bis); gli accordi regionali definiscono, altresì, le caratteristiche strutturali e organizzative e le dotazioni tecnologiche minime in base alle quali individuare le farmacie con le quali stipulare accordi contrattuali finalizzati alla fornitura dei servizi di secondo livello, entro il medesimo limite di spesa e fermo restando quanto previsto al comma 1; eventuali prestazioni e funzioni assistenziali al di fuori dei limiti di spesa indicati dagli accordi regionali sono a carico del cittadino che le ha richieste))**.

**2-bis.** Con atto di indirizzo e coordinamento, emanato ai sensi dell'articolo 8 della legge 15 marzo 1997, n. 59, sono individuati i criteri per la valutazione:

a) del servizio prestato in regime convenzionale dagli specialisti ambulatoriali medici e delle altre professionalità sanitarie, al fine dell'attribuzione del trattamento giuridico ed economico ai soggetti inquadrati in ruolo ai sensi dell'articolo 34 della legge 27 dicembre 1997, n. 449;

b) per lo stesso fine, del servizio prestato in regime convenzionale dai medici della guardia medica, della emergenza territoriale e della medicina dei servizi nel caso le regioni abbiano proceduto o procedano ad instaurare il rapporto di impiego ai sensi del comma 1-bis del presente articolo sia nel testo modificato dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, sia nel testo introdotto dal decreto

legislativo 19 giugno 1999, n. 229; a tali medici è data facoltà di optare per il mantenimento della posizione assicurativa già costituita presso l'Ente nazionale previdenza ed assistenza medici (ENPAM); tale opzione deve essere esercitata al momento dell'inquadramento in ruolo. Il servizio di cui al presente comma è valutato con riferimento all'orario settimanale svolto rapportato a quello dei medici e delle altre professionalità sanitarie dipendenti dalla azienda sanitaria.

**2-ter.** Con decreto del Ministro della sanità è istituita, senza oneri a carico dello Stato, una commissione composta da rappresentanti dei Ministeri della sanità, del tesoro, del bilancio e della programmazione economica e del lavoro e della previdenza sociale e da rappresentanti regionali designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, al fine di individuare modalità idonee ad assicurare che l'estensione al personale a rapporto convenzionale, di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dal decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, dei limiti di età previsti dal comma 1 dell'articolo 15-nonies dello stesso decreto avvenga senza oneri per il personale medesimo. L'efficacia della disposizione di cui all'articolo 15-nonies, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come introdotto dall'articolo 13 del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, è sospesa fino alla attuazione dei provvedimenti collegati alle determinazioni della Commissione di cui al presente comma.

**3.** Gli Ordini ed i Collegi professionali sono tenuti a valutare sotto il profilo deontologico i comportamenti degli iscritti agli Albi ed ai Collegi professionali che si siano resi inadempienti agli obblighi convenzionali. I ricorsi avverso le sanzioni comminate dagli Ordini o dai Collegi sono decisi dalla Commissione centrale per gli esercenti le professioni sanitarie.

**4.** Ferma restando la competenza delle regioni in materia di autorizzazione e vigilanza sulle istituzioni sanitarie private, a norma dell'art. 43 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, con atto di indirizzo e coordinamento, emanato d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, sentito il Consiglio superiore di sanità, sono definiti i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi richiesti per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private e la periodicità dei controlli sulla permanenza dei requisiti stessi. L'atto di indirizzo e coordinamento è emanato entro il 31 dicembre 1993 nel rispetto dei seguenti criteri e principi

direttivi:

a) garantire il perseguimento degli obiettivi fondamentali di prevenzione, cura e riabilitazione definiti dal Piano sanitario nazionale;

b) garantire il perseguimento degli obiettivi che ciascuna delle fondamentali funzioni assistenziali del Servizio sanitario nazionale deve conseguire, giusta quanto disposto dal decreto del Presidente della Repubblica 24 dicembre 1992, concernente la "Definizione dei livelli uniformi di assistenza sanitaria" ovvero dal Piano sanitario nazionale, ai sensi del precedente art. 1, comma 4, lettera b);

c) assicurare l'adeguamento delle strutture e delle attrezzature al progresso scientifico e tecnologico;

d) assicurare l'applicazione delle disposizioni comunitarie in materia;

e) garantire l'osservanza delle norme nazionali in materia di: protezione antisismica, protezione antincendio, protezione acustica, sicurezza elettrica, continuità elettrica, sicurezza antinfortunistica, igiene dei luoghi di lavoro, protezione dalle radiazioni ionizzanti, eliminazione delle barriere architettoniche, smaltimento dei rifiuti, condizioni microclimatiche, impianti di distribuzione dei gas, materiali esplodenti, anche al fine di assicurare condizioni di sicurezza agli operatori e agli utenti del servizio;

f) prevedere l'articolazione delle strutture sanitarie in classi differenziate in relazione alla tipologia delle prestazioni erogabili;

g) prevedere l'obbligo di controllo della qualità delle prestazioni erogate;

h) definire i termini per l'adeguamento delle strutture e dei presidi già autorizzati e per l'aggiornamento dei requisiti minimi, al fine di garantire un adeguato livello di qualità delle prestazioni compatibilmente con le risorse a disposizione.

**5.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**6.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**7.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

**8.** Le unità sanitarie locali, in deroga a quanto previsto dai precedenti commi 5 e 7, utilizzano il personale sanitario in servizio alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n.

517, ai sensi dei decreti del Presidente della Repubblica 28 settembre 1990, n. 316, 13 marzo 1992, n. 261, 13 marzo 1992, n. 262, e 18 giugno 1988, n. 255. Esclusivamente per il suddetto personale valgono le convenzioni stipulate ai sensi dell'art. 48 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, e dell'art. 4, comma 9, della legge 30 dicembre 1991, n. 412. Entro il triennio indicato al comma 7 le regioni possono inoltre individuare aree di attività specialistica che, ai fini del miglioramento del servizio richiedano l'instaurarsi di un rapporto d'impiego. A questi fini i medici specialistici ambulatoriali di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 settembre 1990, n. 316, che alla data del 31 dicembre 1992 svolgevano esclusivamente attività ambulatoriale da almeno cinque anni con incarico orario non inferiore a ventinove ore settimanali e che alla medesima data non avevano altro tipo di rapporto convenzionale con il Servizio sanitario nazionale o con altre istituzioni pubbliche o private, sono inquadrati, a domanda, previo giudizio di idoneità, nel primo livello dirigenziale del ruolo medico in soprannumero. Con regolamento da adottarsi entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, ai sensi dell'art. 17 della legge 23 agosto 1988, n. 400, dal Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della sanità di concerto con i Ministri del tesoro e della funzione pubblica sono determinati i tempi, le procedure e le modalità per lo svolgimento dei giudizi di idoneità. In sede di revisione dei rapporti convenzionali in atto, l'accordo collettivo nazionale disciplina l'adeguamento dei rapporti medesimi alle esigenze di flessibilità operativa, incluse la riorganizzazione degli orari e le forme di mobilità interaziendale, nonché i criteri di integrazione dello specialista ambulatoriale nella assistenza distrettuale. Resta fermo quanto previsto dall'articolo 34 della legge 27 dicembre 1997, n.449.

**8-bis.** I medici che frequentano il secondo anno del corso biennale di formazione specifica in medicina generale possono presentare, nei termini stabiliti, domanda per l'inclusione nella graduatoria regionale dei medici aspiranti alla assegnazione degli incarichi di medicina generale, autocertificando la frequenza al corso, qualora il corso non sia concluso e il relativo attestato non sia stato rilasciato entro il 31 dicembre dell'anno stesso, a causa del ritardo degli adempimenti regionali. L'attestato di superamento del corso biennale è prodotto dall'interessato, durante il periodo di validità della graduatoria regionale, unitamente alla domanda di assegnazione delle zone carenti. Il mancato conseguimento dell'attestato comporta la cancellazione dalla graduatoria regionale.

**8-ter. ((Al fine di contrastare e gestire le emergenze legate alle epizoozie sul territorio nazionale, i medici veterinari specialisti ambulatoriali convenzionati ai sensi dell'accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con gli specialisti ambulatoriali interni, veterinari ed altre professionalità sanitarie (biologi, chimici, psicologi) ambulatoriali ai sensi del presente articolo che, alla data del 1° gennaio 2026, risultano titolari di incarico convenzionale a tempo indeterminato per 38 ore settimanali, presso le aziende e gli enti del Servizio sanitario nazionale e sono in possesso del titolo di specializzazione richiesto per l'accesso all'area funzionale di destinazione, previo giudizio di idoneità da espletare con le procedure comparative di cui all'articolo 4 del regolamento di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 luglio 1997, n. 365, a domanda possono essere inquadrati dalle predette aziende ed enti nei ruoli dirigenziali, con il trattamento giuridico ed economico previsto dal vigente contratto collettivo nazionale di lavoro dell'area della sanità per i dirigenti veterinari, nel rispetto dei relativi piani dei fabbisogni di personale corrispondentemente incrementati e nei limiti di una spesa non superiore all'ammontare delle risorse relative alle ore rese indisponibili per gli incarichi di medicina veterinaria specialistica ambulatoriale convenzionata a seguito delle cessazioni annuali derivanti dal nuovo inquadramento di cui al presente comma, ovvero alle ore rese indisponibili per la medesima finalità a seguito delle cessazioni a qualsiasi titolo intervenute dei medici veterinari specialisti ambulatoriali convenzionati con il Servizio sanitario nazionale. Le regioni rendicontano annualmente al Tavolo di verifica degli adempimenti di cui all'articolo 12 dell'Intesa sancita in data 23 marzo 2005 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, gli inquadramenti disposti di cui al primo periodo operanti negli ambiti territoriali di competenza in applicazione del presente comma, le risorse utilizzate a tale scopo e le corrispondenti ore di incarico convenzionale rese indisponibili))**.

**9.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 19 GIUGNO 1999, N. 229.

---

AGGIORNAMENTO (4)

La Corte Costituzionale, con sentenza 11 giugno-28 luglio 1993, n. 355 (in G.U. 1a s.s. 4/8/1993, n. 32) ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del quarto comma del presente articolo.

**Art. 8-bis**

**(( (Autorizzazione, accreditamento e accordi contrattuali) ))**

**((**

**1. Le regioni assicurano i livelli essenziali e uniformi di assistenza di cui all'articolo 1 avvalendosi dei presidi direttamente gestiti dalle aziende unità sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, delle aziende universitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, nonché di soggetti accreditati ai sensi dell'articolo 8-quater, nel rispetto degli accordi contrattuali di cui all'articolo 8-quinquies.**

**2. I cittadini esercitano la libera scelta del luogo di cura e dei professionisti nell'ambito dei soggetti accreditati con cui siano stati definiti appositi accordi contrattuali. L'accesso ai servizi è subordinato all'apposita prescrizione, proposta o richiesta compilata sul modulario del Servizio sanitario nazionale.**

**3. La realizzazione di strutture sanitarie e l'esercizio di attività sanitarie, l'esercizio di attività sanitarie per conto del Servizio sanitario nazionale e l'esercizio di attività sanitarie a carico del Servizio sanitario nazionale sono subordinate,rispettivamente, al rilascio delle autorizzazioni di cui all'articolo 8-ter, dell'accreditamento istituzionale di cui all'articolo 8-quater, nonché alla stipulazione degli accordi contrattuali di cui all'articolo 8-quinquies. La presente disposizione vale anche per le strutture e le attività sociosanitarie.**

**))**

**Art. 8-ter**

(Autorizzazioni alla realizzazione di strutture e all'esercizio di attività sanitarie e sociosanitarie)

**1.** La realizzazione di strutture e l'esercizio di attività sanitarie e sociosanitarie sono subordinate ad autorizzazione. Tali autorizzazioni si applicano alla costruzione di nuove strutture, all'adattamento di strutture già esistenti e alla loro diversa utilizzazione, all'ampliamento o alla trasformazione nonché al trasferimento in altra sede di strutture già autorizzate, con riferimento alle seguenti tipologie:

a) strutture che erogano prestazioni in regime di ricovero ospedaliero a ciclo continuativo o diurno per acuti;

b) strutture che erogano prestazioni di assistenza specialistica in regime ambulatoriale, ivi comprese quelle riabilitative, di diagnostica strumentale e di laboratorio;

c) strutture sanitarie e sociosanitarie che erogano prestazioni in regime residenziale, a ciclo continuativo o diurno.

**2.** L'autorizzazione all'esercizio di attività sanitarie è, altresì, richiesta per gli studi odontoiatrici, medici e di altre professioni sanitarie, ove attrezzati per erogare prestazioni di chirurgia ambulatoriale, ovvero procedure diagnostiche e terapeutiche di particolare complessità o che comportino un rischio per la sicurezza del paziente, individuati ai sensi del comma 4, nonché per le strutture esclusivamente dedicate ad attività diagnostiche, svolte anche a favore di soggetti terzi, e per l'erogazione di cure domiciliari.

**3.** Per la realizzazione di strutture sanitarie e sociosanitarie il Comune acquisisce, nell'esercizio delle proprie competenze in materia di autorizzazioni e concessioni di cui all'art. 4 del decreto-legge 5 ottobre 1993, n.398, convertito, con modificazioni, dalla legge 4 dicembre 1993, n. 493 e successive modificazioni, la verifica di compatibilità del progetto da parte della regione. Tale verifica è effettuata in rapporto al fabbisogno complessivo e alla localizzazione territoriale delle strutture presenti in ambito regionale, anche al fine di meglio garantire l'accessibilità ai servizi e valorizzare le aree di insediamento prioritario di nuove strutture.

**4.** L'esercizio delle attività sanitarie e sociosanitarie da parte di strutture pubbliche e private presuppone il possesso dei requisiti minimi, strutturali, tecnologici e organizzativi stabiliti con atto di

indirizzo e coordinamento ai sensi dell'articolo 8 della legge 15 marzo 1997, n. 59, sulla base dei principi e criteri direttivi previsti dall'articolo 8, comma 4, del presente decreto. In sede di modificazione del medesimo atto di indirizzo e coordinamento si individuano gli studi odontoiatrici, medici e di altre professioni sanitarie di cui al comma 2, nonché i relativi requisiti minimi.

**5.** Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, le regioni determinano:

a) le modalità e i termini per la richiesta e l'eventuale rilascio della autorizzazione alla realizzazione di strutture e della autorizzazione all'esercizio di attività sanitaria e sociosanitaria, prevedendo la possibilità del riesame dell'istanza, in caso di esito negativo o di prescrizioni contestate dal soggetto richiedente;

b) gli ambiti territoriali in cui si riscontrano carenze di strutture o di capacità produttiva, definendo idonee procedure per selezionare i nuovi soggetti eventualmente interessati.

**5-bis. ((Al fine di garantire il rispetto dei termini previsti dagli obiettivi del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) per la missione 6, componente 1, investimento 1.1 'Case della Comunità e presa in carico della personà e investimento 1.3 'Rafforzamento dell'assistenza sanitaria intermedia e delle sue strutture (Ospedali di Comunità)' nonché per la missione 6, componente 2, subinvestimento 1.1.1 'Digitalizzazione-rafforzamento strutturale SSN (Progetti in essere ex art. 2 DL 34/2020)', l'autorizzazione all'esercizio di cui al comma 1 del presente articolo relativa a nuove strutture, all'adattamento di strutture già esistenti e alla loro diversa utilizzazione nonché all'ampliamento o alla trasformazione delle stesse si intende rilasciata contestualmente alla presentazione dell'istanza di autorizzazione da parte dell'azienda sanitaria interessata, fermo restando il rispetto delle disposizioni e dei criteri richiesti per la rendicontazione ai fini del PNRR. Entro dodici mesi dalla presentazione dell'istanza, le amministrazioni competenti provvedono, secondo quanto previsto dalla rispettiva normativa regionale, alla verifica della sussistenza dei requisiti minimi autorizzativi dichiarati nell'istanza ovvero della loro permanenza ai fini dell'adozione del provvedimento espresso))**.

**Art. 8-quater**

(Accreditamento istituzionale)

**1.** L'accreditamento istituzionale è rilasciato dalla regione alle strutture autorizzate, pubbliche o private ed ai professionisti che ne facciano richiesta, nonché alle organizzazioni pubbliche e private autorizzate per l'erogazione di cure domiciliari, subordinatamente alla loro rispondenza ai requisiti ulteriori di qualificazione, alla loro funzionalità rispetto agli indirizzi di programmazione regionale e alla verifica positiva dell'attività svolta e dei risultati raggiunti. Al fine di individuare i criteri per la verifica della funzionalità rispetto alla programmazione nazionale e regionale, la regione definisce il fabbisogno di assistenza secondo le funzioni sanitarie individuate dal Piano sanitario regionale per garantire i livelli essenziali ed uniformi di assistenza, nonché gli eventuali livelli integrativi locali e le esigenze connesse all'assistenza integrativa di cui all'articolo 9.
La regione provvede al rilascio dell'accreditamento ai professionisti, nonché a tutte le strutture pubbliche ed equiparate che soddisfano le condizioni di cui al primo periodo del presente comma, alle strutture private non lucrative di cui all'articolo 1, comma 18, e alle strutture private lucrative.

**1-bis. ((Per le medesime finalità di cui all'articolo 8-ter, comma 5-bis, limitatamente agli interventi del PNRR ivi indicati, l'accreditamento si intende rilasciato contestualmente all'autorizzazione all'esercizio. Entro dodici mesi dalla presentazione dell'istanza di cui all'articolo 8-ter, comma 5-bis, le amministrazioni competenti provvedono, secondo quanto previsto dalla rispettiva normativa regionale, alla verifica della sussistenza dei requisiti ulteriori di qualificazione dichiarati ovvero della loro permanenza, ai fini dell'adozione del provvedimento espresso))**.

**2.** La qualità di soggetto accreditato non costituisce vincolo per le aziende e gli enti del servizio sanitario nazionale a corrispondere la remunerazione delle prestazioni erogate, al di fuori degli accordi contrattuali di cui all'articolo 8- quinquies. I requisiti ulteriori costituiscono presupposto per l'accreditamento e vincolo per la definizione delle prestazioni previste nei programmi di attività delle strutture accreditate, così come definiti dall'articolo 8- quinquies.

**3.** Con atto di indirizzo e coordinamento emanato, ai sensi dell'articolo 8 della legge 15 marzo 1997, n.

59, entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, sentiti l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, il Consiglio superiore di sanità, e, limitatamente all'accreditamento dei professionisti, la Federazione nazionale dell'ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri, sono definiti i criteri generali uniformi per:

a) la definizione dei requisiti ulteriori per l'esercizio delle attività sanitarie per conto del Servizio sanitario nazionale da parte delle strutture sanitarie e dei professionisti, nonché la verifica periodica di tali attività;

b) la valutazione della rispondenza delle strutture al fabbisogno , tenendo conto anche del criterio della soglia minima di efficienza che, compatibilmente con le risorse regionali disponibili, deve esser conseguita da parte delle singole strutture sanitarie, e alla funzionalità della programmazione regionale, inclusa la determinazione dei limiti entro i quali sia possibile accreditare quantità di prestazioni in eccesso rispetto al fabbisogno programmato, in modo da assicurare un'efficace competizione tra le strutture accreditate;

c) le procedure ed i termini per l'accreditamento delle strutture che ne facciano richiesta, ivi compresa la possibilità di un riesame dell'istanza, in caso di esito negativo e di prescrizioni contestate dal soggetto richiedente nonché la verifica periodica dei requisiti ulteriori e le procedure da adottarsi in caso di verifica negativa.

**4.** L'atto di indirizzo e coordinamento è emanato nel rispetto dei seguenti criteri e principi direttivi:

a) garantire l'eguaglianza fra tutte le strutture relativamente ai requisiti ulteriori richiesti per il rilascio dell'accreditamento e per la sua verifica periodica;

b) garantire il rispetto delle condizioni di incompatibilità previste dalla vigente normativa nel rapporto di lavoro con il personale comunque impegnato in tutte le strutture;

c) assicurare che tutte le strutture accreditate garantiscano dotazioni strumentali e tecnologiche appropriate per quantità, qualità e funzionalità in relazione alla tipologia delle prestazioni erogabili ed alle necessità assistenziali degli utilizzatori dei servizi;

d) garantire che tutte le strutture accreditate assicurino adeguate condizioni di organizzazione interna, con specifico riferimento alla dotazione quantitativa e alla qualificazione professionale del personale effettivamente impiegato;

e) prevedere la partecipazione della struttura a programmi di accreditamento professionale tra pari;

f) prevedere la partecipazione degli operatori a programmi di valutazione sistematica e continuativa dell'appropriatezza delle prestazioni erogate e della loro qualità, interni alla struttura e interaziendali;

g) prevedere l'accettazione del sistema di controlli esterni sulla appropriatezza e sulla qualità delle prestazioni erogate, definito dalla regione ai sensi dell'articolo 8-octies;

h) prevedere forme di partecipazione dei cittadini e degli utilizzatori dei servizi alla verifica dell'attività svolta e alla formulazione di proposte rispetto all'accessibilità dei servizi offerti, nonché l'adozione e l'utilizzazione sistematica della carta dei servizi per la comunicazione con i cittadini, inclusa la diffusione degli esiti dei programmi di valutazione di cui alle lettere e) ed f);

i) disciplinare l'esternalizzazione dei servizi sanitari direttamente connessi all'assistenza al paziente, prevedendola esclusivamente verso soggetti accreditati in applicazione dei medesimi criteri o di criteri comunque equivalenti a quelli adottati per i servizi interni alla struttura, secondo quanto previsto dal medesimo atto di indirizzo e coordinamento;

l) indicare i requisiti specifici per l'accreditamento di funzioni di particolare rilevanza, in relazione alla complessità organizzativa e funzionale della struttura, alla competenza e alla esperienza del personale richieste, alle dotazioni tecnologiche necessarie o in relazione all'attuazione degli, obiettivi prioritari definiti dalla programmazione nazionale;

m) definire criteri per la selezione degli indicatori relativi all'attività svolta ed ai suoi risultati finali dalle strutture e dalle funzioni accreditate, in base alle evidenze scientifiche disponibili;

n) definire i termini per l'adozione dei provvedimenti attuativi regionali e per l'adeguamento organizzativo delle strutture già autorizzate;

o) indicare i requisiti per l'accreditamento istituzionale dei professionisti, anche in relazione alla specifica esperienza professionale maturata e ai crediti formativi acquisiti nell'ambito del programma di formazione continua di cui all'articolo 16-ter;

p) individuare l'organizzazione dipartimentale minima e le unità operative e le altre strutture complesse delle aziende di cui agli articoli 3 e 4, in base alla consistenza delle risorse umane, tecnologiche e finanziarie, al grado di autonomia finanziaria e alla complessità dell'organizzazione interna;

q) prevedere l'estensione delle norme di cui al presente comma alle attività e alle strutture

sociosanitarie, ove compatibili.

**5.** Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore dell'atto di indirizzo e coordinamento di cui al comma 3, le regioni definiscono, in conformità ai criteri generali uniformi ivi previsti, i requisiti per l'accreditamento, nonché il procedimento per la loro verifica, prevedendo, per quanto riguarda l'accreditamento dei professionisti, adeguate forme di partecipazione degli Ordini e dei Collegi professionali interessati.

**6.** Entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore dell'atto di indirizzo e coordinamento di cui al comma 3, le regioni avviano il processo di accreditamento delle strutture temporaneamente accreditate ai sensi dell'articolo 6, comma 6, della legge 23 dicembre 1994, n. 724, e delle altre già operanti.

**7.** Nel caso di richiesta di accreditamento da parte di nuove strutture o per l'avvio di nuove attività in strutture preesistenti, l'accreditamento può essere concesso in base alla qualità e ai volumi dei servizi da erogare, nonché sulla base dei risultati dell'attività eventualmente già svolta, tenuto altresì conto degli obiettivi di sicurezza delle prestazioni sanitarie e degli esiti delle attività di controllo, vigilanza e monitoraggio per la valutazione delle attività erogate in termini di qualità, sicurezza ed appropriatezza, le cui modalità sono definite con decreto del Ministro della salute, da adottare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente disposizione, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131. (66)

**8.** In presenza di una capacità produttiva superiore al fabbisogno determinato in base ai criteri di cui al comma 3, lettera b), le regioni e le unità sanitarie locali attraverso gli accordi contrattuali di cui all'articolo 8-quinquies, sono tenute a porre a carico del Servizio sanitario nazionale un volume di attività comunque non superiore a quello previsto dagli indirizzi della programmazione nazionale. In caso di superamento di tale limite, ed in assenza di uno specifico e adeguato intervento integrativo ai sensi dell'articolo 13, si procede, con le modalità di cui all'articolo 28, commi 9 e seguenti, della legge 23 dicembre 1998, n.448, alla revoca dell'accreditamento della capacità produttiva in eccesso, in misura proporzionale al concorso a tale superamento apportato dalle strutture pubbliche ed

equiparate, dalle strutture private non lucrative e dalle strutture private lucrative.

---

AGGIORNAMENTO (66)

La L. 16 dicembre 2024, n. 193, ha disposto (con l'art. 36, comma 1) che "Al fine di procedere a una revisione complessiva della disciplina concernente l'accreditamento istituzionale e la stipulazione degli accordi contrattuali per l'erogazione di prestazioni sanitarie e socio-sanitarie per conto e a carico del Servizio sanitario nazionale, l'efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 8-quater, comma 7, e 8-quinquies, comma 1-bis, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, nonché del decreto del Ministro della salute 19 dicembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 305 del 31 dicembre 2022, adottato ai sensi del medesimo articolo 8-quater, comma 7, del decreto legislativo n. 502 del 1992, è sospesa fino agli esiti delle attività del Tavolo di lavoro per lo sviluppo e l'applicazione del sistema di accreditamento nazionale, istituito ai sensi dell'intesa sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in data 20 dicembre 2012 (Rep. atti n. 259/CSR), da sottoporre ad apposita intesa nell'ambito della medesima Conferenza permanente, e, comunque, non oltre il 31 dicembre 2026".

**Art. 8-quinquies**

(Accordi contrattuali)

**1.** Le regioni, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, definiscono l'ambito di applicazione degli accordi contrattuali ed individuano i soggetti interessati, con specifico riferimento ai seguenti aspetti:

a) individuazione delle responsabilità riservate alla regione e di quelle attribuite alle unità sanitarie locali nella definizione degli accordi contrattuali e nella verifica del loro rispetto;

b) indirizzi per la formulazione dei programmi di attività delle strutture interessate, con l'indicazione

delle funzioni e delle attività da potenziare e da depotenziare, secondo le linee della programmazione regionale e nel rispetto delle priorità indicate dal Piano sanitario nazionale;

c) determinazione del piano delle attività relative alle alte specialità ed alla rete dei servizi di emergenza;

d) criteri per la determinazione della remunerazione delle strutture ove queste abbiano erogato volumi di prestazioni eccedenti il programma preventivo concordato, tenuto conto del volume complessivo di attività e del concorso allo stesso da parte di ciascuna struttura.

**1-bis.** I soggetti privati di cui al comma 1 sono individuati, ai fini della stipula degli accordi contrattuali, mediante procedure trasparenti, eque e non discriminatorie, previa pubblicazione da parte delle regioni di un avviso contenente criteri oggettivi di selezione, che valorizzino prioritariamente la qualità delle specifiche prestazioni sanitarie da erogare. La selezione di tali soggetti deve essere effettuata periodicamente, tenuto conto della programmazione sanitaria regionale e sulla base di verifiche delle eventuali esigenze di razionalizzazione della rete in convenzionamento e, per i soggetti già titolari di accordi contrattuali, dell'attività svolta; a tali fini si tiene conto altresì dell'effettiva alimentazione in maniera continuativa e tempestiva del fascicolo sanitario elettronico (FSE) ai sensi dell'articolo 12 del decreto-legge 18 ottobre 2012, n. 179, convertito, con modificazioni, dalla legge 17 dicembre 2012, n. 221, secondo le modalità definite ai sensi del comma 7 del medesimo articolo 12, nonché degli esiti delle attività di controllo, vigilanza e monitoraggio per la valutazione delle attività erogate, le cui modalità sono definite con il decreto di cui all'articolo 8-quater, comma 7. **((66))**

**2.** In attuazione di quanto previsto dal comma 1 e con le modalità di cui al comma 1-bis, la regione e le unità sanitarie locali, anche attraverso valutazioni comparative della qualità e dei costi, definiscono accordi con le strutture pubbliche ed equiparate, comprese le aziende ospedaliero universitarie, e stipulano contratti con quelle private e con i professionisti accreditati, nonché con le organizzazioni pubbliche e private accreditate per l'erogazione di cure domiciliari, anche mediante intese con le loro organizzazioni rappresentative a livello regionale, che indicano: (62)

a) gli obiettivi di salute e i programmi di integrazione dei servizi;

b) il volume massimo di prestazioni che le strutture presenti nell'ambito territoriale della medesima unità sanitaria locale, si impegnano ad assicurare, distinto per tipologia e per modalità di assistenza.

Le regioni possono individuare prestazioni o gruppi di prestazioni per i quali stabilire la preventiva autorizzazione, da parte dell'azienda sanitaria locale competente, alla fruizione presso le strutture o i professionisti accreditati;

c) i requisiti del servizio da rendere, con particolare riguardo ad accessibilità, appropriatezza clinica ed organizzativa, tempi di attesa e continuità assistenziale;

d) il corrispettivo preventivato a fronte delle attività concordate, globalmente risultante dalla applicazione dei valori tariffari e della remunerazione extra-tariffaria delle funzioni incluse nell'accordo, da verificare a consuntivo sulla base dei risultati raggiunti e delle attività effettivamente svolte secondo le indicazioni regionali di cui al comma 1, lettera d);

e) il debito informativo delle strutture erogatrici per il monitoraggio degli accordi pattuiti e le procedure che dovranno essere seguite per il controllo esterno della appropriatezza e della qualità della assistenza prestata e delle prestazioni rese, secondo quanto previsto dall'articolo 8-octies.

e-bis) la modalità con cui viene comunque garantito il rispetto del limite di remunerazione delle strutture correlato ai volumi di prestazioni, concordato ai sensi della lettera d), prevedendo che in caso di incremento a seguito di modificazioni, comunque intervenute nel corso dell'anno, dei valori unitari dei tariffari regionali per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera, delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, nonché delle altre prestazioni comunque remunerate a tariffa, il volume massimo di prestazioni remunerate, di cui alla lettera b), si intende rideterminato nella misura necessaria al mantenimento dei limiti indicati alla lettera d), fatta salva la possibile stipula di accordi integrativi, nel rispetto dell'equilibrio economico finanziario programmato.

**2-bis.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 15 MARZO 2010, N. 66.

**2-ter.** COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 15 MARZO 2010, N. 66.

**2-quater.** Le regioni stipulano accordi con le fondazioni istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e con gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e contratti con gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, che sono definiti con le modalità di cui all'articolo 10 comma 2 del decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288. Le regioni stipulano altresì accordi con gli istituti, enti ed ospedali di cui agli articoli 41 e 43, secondo comma, della legge 23 dicembre 1978, n. 833, e successive modificazioni, che prevedano che l'attività assistenziale, attuata in coerenza con la

programmazione sanitaria regionale, sia finanziata a prestazione in base ai tetti di spesa ed ai volumi di attività predeterminati annualmente dalla programmazione regionale nel rispetto dei vincoli di bilancio, nonché sulla base di funzioni riconosciute dalle regioni, tenendo conto nella remunerazione di eventuali risorse già attribuite per spese di investimento, ai sensi dell'articolo 4, comma 15, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, e successive modificazioni ed integrazioni. Ai predetti accordi e ai predetti contratti si applicano le disposizioni di cui al comma 2, lettere a), b), c), e) ed e-bis.

**2-quinquies.** In caso di mancata stipula degli accordi di cui al presente articolo, l'accreditamento istituzionale di cui all'articolo 8-quater delle strutture e dei professionisti eroganti prestazioni per conto del Servizio sanitario nazionale interessati è sospeso.

---

AGGIORNAMENTO (62)

La L. 5 agosto 2022, n. 118 ha disposto (con l'art. 15, comma 1, lettera b)) che "al comma 2, alinea, dopo le parole: «dal comma 1» sono inserite le seguenti: «e con le modalità di cui al comma 1-bis» e le parole: «, anche attraverso valutazioni comparative della qualità dei costi,» sono soppresse".

---

AGGIORNAMENTO (66)

La L. 16 dicembre 2024, n. 193, ha disposto (con l'art. 36, comma 1) che "Al fine di procedere a una revisione complessiva della disciplina concernente l'accreditamento istituzionale e la stipulazione degli accordi contrattuali per l'erogazione di prestazioni sanitarie e socio-sanitarie per conto e a carico del Servizio sanitario nazionale, l'efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 8-quater, comma 7, e 8-quinquies, comma 1-bis, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, nonché del decreto del Ministro della salute 19 dicembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 305 del 31 dicembre 2022, adottato ai sensi del medesimo articolo 8-quater, comma 7, del decreto legislativo n. 502 del 1992, è sospesa fino agli esiti delle attività del Tavolo di lavoro per lo sviluppo e l'applicazione del sistema di accreditamento nazionale, istituito ai sensi dell'intesa sancita dalla Conferenza permanente

per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in data 20 dicembre 2012 (Rep. atti n. 259/CSR), da sottoporre ad apposita intesa nell'ambito della medesima Conferenza permanente, e, comunque, non oltre il 31 dicembre 2026".

**Art. 8-sexies**

(Remunerazione)

**1.** Le strutture che erogano assistenza ospedaliera e ambulatoriale a carico del Servizio sanitario nazionale sono finanziate secondo un ammontare globale predefinito indicato negli accordi contrattuali di cui all'articolo 8-quinquies e determinato in base alle funzioni assistenziali e alle attività svolte nell'ambito e per conto della rete dei servizi di riferimento. Ai fini della determinazione del finanziamento globale delle singole strutture, le funzioni assistenziali di cui al comma 2 sono remunerate in base al costo standard di produzione del programma di assistenza, mentre le attività di cui al comma 4 sono remunerate in base a tariffe predef- inite per prestazione.

**((**

**1-bis. Il valore complessivo della remunerazione delle funzioni non può in ogni caso superare il 30 per cento del limite di remunerazione assegnato.**

**))**

**2.** Le regioni definiscono le funzioni assistenziali nell'ambito delle attività che rispondono alle seguenti caratteristiche generali:

a) programmi a forte integrazione fra assistenza ospedaliera e territoriale, sanitaria e sociale, con particolare riferimento alla assistenza per patologie croniche di lunga durata o recidivanti;

b) programmi di assistenza ad elevato grado di personalizzazione della prestazione o del servizio reso alla persona;

c) attività svolte nell'ambito della partecipazione a programmi di prevenzione;

d) programmi di assistenza a malattie rare;

e) attività con rilevanti costi di attesa, ivi compreso il sistema di allarme sanitario e di trasporto in emergenza, nonché il funzionamento della centrale operativa, di cui all'atto di indirizzo e coordinamento approvato con decreto dei Presidente della Repubblica 27 marzo 1992, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 21 marzo 1992;

f) programmi sperimentali di assistenza;

g) programmi di trapianto di organo, di midollo osseo e di tessuto, ivi compresi il mantenimento e monitoraggio del donatore, l'espianto degli organi da cadavere, le attività di trasporto, il coordinamento e l'organizzazione della rete di prelievi e di trapianti, gli accertamenti preventivi sui donatori.

**3.** I criteri generali per la definizione delle funzioni assistenziali e per la determinazione della loro remunerazione massima sono stabiliti con apposito decreto del Ministro della sanità, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, sulla base di standard organizzativi e di costi unitari predefiniti dei fattori produttivi, tenendo conto, quando appropriato, del volume dell'attività svolta.

**4.** La remunerazione delle attività assistenziali diverse da quelle di cui al comma 2 è determinata in base a tariffe predefinite, limitatamente agli episodi di assistenza ospedaliera per acuti erogata in regime di degenza ordinaria e di day hospital, e alle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, fatta eccezione per le attività rientranti nelle funzioni di cui al comma 3.

**5.** Il Ministro della sanità, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, ai sensi dell'articolo 120, comma 1, lettera g), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, con apposito decreto individua i sistemi di classificazione che definiscono l'unità di prestazione o di servizio da remunerare e determina le tariffe massime da corrispondere alle strutture accreditate, tenuto conto, nel rispetto dei principi di efficienza e di economicità nell'uso delle risorse, anche in via alternativa, di:

a) costi standard delle prestazioni calcolati in riferimento a strutture preventivamente selezionate secondo criteri di efficienza, appropriatezza e qualità dell'assistenza come risultanti dai dati in

possesso del Sistema informativo sanitario;

b) costi standard delle prestazioni già disponibili presso le regioni e le province autonome;

c) tariffari regionali e differenti modalità di remunerazione delle funzioni assistenziali attuate nelle regioni e nelle province autonome. Lo stesso decreto stabilisce i criteri generali, nel rispetto del principio del perseguimento dell'efficienza e dei vincoli di bilancio derivanti dalle risorse programmate a livello nazionale e regionale, in base ai quali le regioni adottano il proprio sistema tariffario, articolando tali tariffe per classi di strutture secondo le loro caratteristiche organizzative e di attività, verificate in sede di accreditamento delle strutture stesse. Le tariffe massime di cui al presente comma sono assunte come riferimento per la valutazione della congruità delle risorse a carico del Servizio sanitario nazionale.

Gli importi tariffari, fissati dalle singole regioni, superiori alle tariffe massime restano a carico dei bilanci regionali. A decorrere dalla data di entrata in vigore della presente disposizione è abrogato il decreto del Ministro della sanità 15 aprile 1994, recante "Determinazione dei criteri generali per la fissazione delle tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica, riabilitativa ed ospedaliera", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 107 del 10 maggio 1994.

**6.** Con la procedura di cui al comma 5, sono effettuati periodicamente la revisione del sistema di classificazione delle prestazioni e l'aggiornamento delle relative tariffe, tenendo conto della definizione dei livelli essenziali ed uniformi di assistenza e delle relative previsioni di spesa, dell'innovazione tecnologica e organizzativa, nonché dell'andamento del costo dei principali fattori produttivi.

**7.** Il Ministro della sanità, con proprio decreto, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, disciplina le modalità di erogazione e di remunerazione dell'assistenza protesica, compresa nei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, anche preved- endo il ricorso all'assistenza in forma indiretta.

**8.** Il Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, con apposito decreto, definisce i criteri generali per la compensazione dell'assistenza prestata a cittadini in regioni diverse da quelle di residenza. Nell'ambito di tali criteri, le regioni possono stabilire specifiche

intese e concordare politiche tariffarie, anche al fine di favorire il pieno utilizzo delle strutture e l'autosufficienza di ciascuna regione, nonché l'impiego efficiente delle strutture che esercitano funzioni a valenza interregionale e nazionale.

**Art. 8-septies**

(Prestazioni erogate in forma indiretta)

**1.** I rimborsi relativi alle prestazioni erogate in forma indiretta sono definiti dalle regioni e dalle province autonome in misura non superiore al cinquanta per cento delle corrispondenti tariffe regionali determinate ai sensi dell'articolo 8-sexies. Entro diciotto mesi dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, è abolita l'assistenza in forma indiretta per le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e in regime di degenza. Resta ferma la normativa vigente in materia di assistenza sanitaria all'estero. **((20))**

---

AGGIORNAMENTO (20)

La L. 23 dicembre 2000, n. 388 ha disposto (con l'art. 92, comma 16) che "Il termine di cui all'articolo 8-septies, comma 1, secondo periodo, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, per la erogabilità di prestazioni sanitarie in regime di assistenza indiretta, è prorogato al 31 dicembre 2001 con l'esclusione delle prestazioni assistenziali erogate in regime di attività libero-professionale extramuraria."

**Art. 8-octies**

(Controlli)

**1.** La regione e le aziende unità sanitarie locali attivano un sistema di monitoraggio e controllo sulla definizione e sul rispetto degli accordi contrattuali da parte di tutti i soggetti interessati nonché sulla qualità della assistenza e sulla appropriatezza delle prestazioni rese.

**2.** Per quanto riguarda le strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale, la definizione degli accordi entro i termini stabiliti dalla regione e il rispetto dei programmi di attività previsti per ciascuna struttura rappresentano elemento di verifica per la conferma degli incarichi al direttore generale, ai direttori di dipartimento e del contratto previsto per i dirigenti responsabili di struttura complessa, nonché per la corresponsione degli incentivi di risultato al personale con funzioni dirigenziali dipendente dalle aziende interessate.

**3.** Con atto di indirizzo e coordinamento, emanato entro, centottanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti, sulla base dei criteri di cui all'articolo 8-quinquies, i principi in base ai quali la regione assicura la funzione di controllo esterno sulla appropriatezza e sulla qualità della assistenza prestata dalle strutture interessate.
Le regioni, in attuazione dell'atto di indirizzo e coordinamento, entro sessanta giorni determinano:

a) le regole per l'esercizio della funzione di controllo esterno e per la risoluzione delle eventuali contestazioni, stabilendo le relative penalizzazioni;

b) il debito informativo delle strutture accreditate interessate agli accordi e le modalità per la verifica della adeguatezza del loro sistema informativo;

c) l'organizzazione per la verifica del comportamento delle singole strutture;

d) i programmi per promuovere la formazione e l'aggiornamento degli operatori addetti alla gestione della documentazione clinica e alle attività di controllo.

**4.** L'atto di indirizzo e coordinamento di cui al comma 3 individua altresì i criteri per la verifica di:

a) validità della documentazione amministrativa attestante l'avvenuta erogazione delle prestazioni e la sua rispondenza alle attività effettivamente svolte;

b) necessità clinica e appropriatezza delle prestazioni e dei ricoveri effettuati, con particolare riguardo ai ricoveri di pazienti indirizzati o trasferiti ad altre strutture;

c) appropriatezza delle forme e delle modalità di erogazione della assistenza;

d) risultati finali della assistenza, incluso il gradimento degli utilizzatori dei servizi.

**((4-bis. Salvo il disposto dei commi 2 e 3, il mancato adempimento degli obblighi di alimentazione del fascicolo sanitario elettronico (FSE), nei termini indicati dall'articolo 12, comma 1, del decreto-legge 18 ottobre 2012, n. 179, convertito, con modificazioni, dalla legge 17 dicembre 2012, n. 221, e nel rispetto delle modalità e delle misure tecniche individuate ai sensi del comma 7 del medesimo articolo 12, costituisce grave inadempimento degli obblighi assunti mediante la stipula dei contratti e degli accordi contrattuali di cui all'articolo 8-quinquies))**

## Art. 9

(Fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale)

**1.** Al fine di favorire l'erogazione di forme di assistenza sanitaria integrative rispetto a quelle assicurate dal Servizio sanitario nazionale e, con queste comunque direttamente integrate, possono essere istituiti fondi integrativi finalizzati a potenziare l'erogazione di trattamenti e prestazioni non comprese nei livelli uniformi ed essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, definiti dal Piano sanitario nazionale e dai relativi provvedimenti attuativi.

**2.** La denominazione dei fondi di cui al, presente articolo deve contenere l'indicazione "fondo integrativo del Servizio sanitario nazionale". Tale denominazione non può essere utilizzata con riferimento a fondi istituiti per finalità diverse.

**3.** Tutti i soggetti pubblici e privati che istituiscono fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale sono tenuti ad adottare politiche di non selezione dei rischi. Le fonti istitutive dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale sono le seguenti:

a) contratti e accordi collettivi, anche aziendali;

b) accordi tra lavoratori autonomi o fra liberi professionisti, promossi dai loro sindacati o da associazioni di rilievo almeno provinciale;

c) regolamenti di regioni, enti territoriali ed enti locali;

d) deliberazioni assunte, nelle forme previste dai rispettivi ordinamenti, da organizzazioni non lucrative di cui all'articolo 1, comma 16, operanti nei settori dell'assistenza socio-sanitaria o dell'assistenza sanitaria;

e) deliberazioni assunte, nelle forme previste dai rispettivi ordinamenti, da società di mutuo soccorso riconosciute;

f) atti assunti da altri soggetti pubblici e privati, a condizione che contengano l'esplicita assunzione dell'obbligo di non adottare strategie e comportamenti di selezione dei rischi o di discriminazione nei confronti di particolari gruppi di soggetti.

**4.** L'ambito di applicazione dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale è rappresentato da:

a) prestazioni aggiuntive, non comprese nei livelli essenziali ed uniformi di assistenza e con questi comunque integrate, erogate da professionisti e da strutture accreditati;

b) prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale comprese nei livelli uniformi ed essenziali di assistenza, per la sola quota posta a carico dell'assistito, inclusi gli oneri per l'accesso alle prestazioni erogate in regime di libera professione intramuraria e per la fruizione dei servizi alberghieri su richiesta dell'assistito di cui all'articolo 1 ,comma 15, della legge 23 dicembre 1996, n.662;

c) prestazioni sociosanitarie erogate in strutture accreditate residenziali e semiresidenziali o in forma domiciliare, per la quota posta a carico dell'assistito.

**5.** Fra le prestazioni di cui al comma 4, lettera a), sono comprese:

a) le prestazioni di medicina non convenzionale, ancorché erogate da strutture non accreditate;

b) le cure termali, limitatamente alle prestazioni non a carico del Servizio sanitario nazionale;

c) l'assistenza odontoiatrica, limitatamente alle prestazioni non a carico del Servizio sanitario nazionale e comunque con l'esclusione dei programmi di tutela della salute odontoiatrica nell'età evolutiva e dell'assistenza, odontoiatrica e protesica a determinate categorie di soggetti in condizioni di particolare vulnerabilità.

**((**

**c-bis) le prestazioni di prevenzione primaria e secondaria che non siano a carico del Servizio sanitario nazionale;**

**c-ter) le prestazioni di long term care (LTC) che non siano a carico del Servizio sanitario nazionale;**

**c-quater) le prestazioni sociali finalizzate al soddisfacimento dei bisogni del paziente cronico che non siano a carico del Servizio sanitario nazionale, ferma restando l'applicazione delle disposizioni di cui all'articolo 26 della legge 8 novembre 2000, n. 328))**

**6.** Con decreto del Ministro della sanità, previo parere della Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997 n. 281, da adottare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della disciplina del trattamento fiscale ai sensi del comma 10, sono individuate le prestazioni relative alle lettere a), b) e c) del comma 5, nonché quelle ricomprese nella lettera c) del comma 4, le quali, in via di prima applicazione, possono essere poste a carico dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale.

**7.** I fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale sono autogestiti. Essi possono essere affidati in gestione mediante convenzione, da stipulare con istituzioni pubbliche e private che operano nel settore sanitario o sociosanitario da almeno cinque anni, secondo le modalità stabilite con decreto del Ministro della sanità, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto. Le regioni, le province autonome e gli enti locali, in forma singola o associata, possono partecipare alla gestione dei fondi di cui al presente articolo.

**8.** Entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della disciplina del trattamento fiscale ai sensi del comma 10, è emanato, su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'articolo 17, comma 1, della legge 23 agosto 1988, n. 400, il regolamento contenente le disposizioni relative all'ordinamento dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale. Detto regolamento disciplina:

a) le modalità di costituzione e di scioglimento;

b) la composizione degli organi di amministrazione e di controllo;

c) le forme e le modalità di contribuzione;

d) i soggetti destinatari dell'assistenza;

e) il trattamento e le garanzie riservate al singolo sottoscrittore e al suo nucleo familiare;

f) le cause di decadenza della qualificazione di fondo integrativo del Servizio sanitario nazionale.

**9.** La vigilanza sull'attività dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale è disciplinata dall'articolo 122 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112. Presso il Ministero della sanità, senza oneri a carico dello Stato, sono istituiti: l'anagrafe dei fondi integrativi del servizio sanitario nazionale, alla quale debbono iscriversi sia i fondi vigilati dallo Stato che quelli sottoposti a vigilanza regionale; l'osservatorio dei fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale, **((con finalità di studio e ricerca sul complesso delle attività delle forme di assistenza complementare e sulle relative modalità di funzionamento, la cui organizzazione e il cui funzionamento sono disciplinati con apposito decreto del Ministro della salute))**.

**((9-bis. Al Ministero della salute è inoltre assegnata la funzione di monitoraggio delle attività svolte dai fondi integrativi del Servizio sanitario nazionale nonché dagli enti, dalle casse e dalle società di mutuo soccorso aventi esclusivamente fini assistenziali, di cui all'articolo 51, comma 2, lettera a), del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 22 dicembre 1986, n. 917.**

**A tal fine ciascun soggetto interessato invia periodicamente al Ministero della salute i dati aggregati relativi al numero e alle tipologie dei propri iscritti, al numero e alle tipologie dei beneficiari delle prestazioni nonché ai volumi e alle tipologie di prestazioni complessivamente erogate, distinte tra prestazioni a carattere sanitario, prestazioni a carattere socio-sanitario, prestazioni a carattere sociale ed altre tipologie, nelle forme indicate con apposito decreto del Ministro della salute))**

**10.** Le disposizioni del presente articolo acquistano efficacia al momento dell'entrata in vigore della disciplina del trattamento fiscale dei fondi ivi previsti, ai sensi dell'articolo 10, comma 1, della legge 13 maggio 1999, n.133.

**Art. 9-bis**

(Sperimentazioni gestionali)

**1. ((Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano autorizzano))** programmi di sperimentazione aventi ad oggetto nuovi modelli gestionali che prevedano forme di collaborazione tra strutture del Servizio sanitario nazionale e soggetti privati, anche attraverso la costituzione di società miste a capitale pubblico e privato.

**2.** Il programma di sperimentazione **((è adottato dalla regione o dalla provincia autonoma interessata))**, motivando le ragioni di convenienza economica del progetto gestionale, di miglioramento della qualità dell'assistenza e di coerenza con le previsioni del Piano sanitario regionale ed evidenziando altresì gli elementi di garanzia, con particolare riguardo ai seguenti criteri:

a) privilegiare nell'area del settore privato il coinvolgimento delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale individuate dall'articolo 10 del decreto legislativo 4 dicembre 1997, n. 460;

b) fissare limiti percentuali alla partecipazione di organismi privati in misura non superiore al quarantanove per cento;

c) prevedere forme idonee di limitazione alla facoltà di cessione della propria quota sociale nei confronti dei soggetti privati che partecipano alle sperimentazioni;

d) disciplinare le forme di risoluzione del rapporto contrattuale con privati che partecipano alla sperimentazione in caso di gravi inadempienze agli obblighi contrattuali o di accertate esposizioni debitorie nei confronti di terzi;

e) definire partitamente i compiti, le funzioni e i rispettivi obblighi di tutti i soggetti pubblici e privati che partecipano alla sperimentazione gestionale, avendo cura di escludere in particolare il ricorso a forme contrattuali, di appalto o subappalto, nei confronti di terzi estranei alla convenzione di sperimentazione, per la fornitura di opere e servizi direttamente connesse all'assistenza alla persona ;

f) individuare forme e modalità di pronta attuazione per la risoluzione della convenzione di sperimentazione e scioglimento degli organi societari in caso di mancato raggiungimento del risultato della avviata sperimentazione.

**3.** La Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, avvalendosi dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, verifica annualmente i risultati conseguiti sia sul piano economico sia su quello della qualità dei servizi, ivi comprese le forme di collaborazione in atto con soggetti privati per la gestione di compiti diretti di tutela della salute. Al termine del primo triennio di sperimentazione, sulla base dei risultati conseguiti, il Governo e le regioni adottano i provvedimentì conseguenti.

**4.** Al di fuori dei programmi di sperimentazione di cui al presente articolo, è fatto divieto alle aziende del Servizio sanitario nazionale di costituire società di capitali aventi per oggetto sociale lo svolgimento di compiti diretti di tutela della salute.

## Art. 10

Controllo di qualità

**1.** Allo scopo di garantire la qualità dell'assistenza nei confronti della generalità dei cittadini, è adottato in via ordinaria il metodo della verifica e revisione della qualità e della quantità delle prestazioni, nonché del loro costo, al cui sviluppo devono risultare funzionali i modelli organizzativi ed i flussi informativi dei soggetti erogatori e gli istituti normativi regolanti il rapporto di lavoro del personale dipendente, nonché i rapporti tra soggetti erogatori, pubblici e privati, ed il Servizio sanitario nazionale.

**2.** Le regioni, nell'esercizio dei poteri di vigilanza di cui all'art. 8, comma 4, e avvalendosi dei propri servizi ispettivi, verificano il rispetto delle disposizioni in materia di requisiti minimi e classificazione delle strutture erogatrici, con particolare riguardo alla introduzione ed utilizzazione di sistemi di sorveglianza e di strumenti e metodologie per la verifica di qualità dei servizi e delle prestazioni. Il Ministro della sanità interviene nell'esercizio del potere di alta vigilanza.

**3.** Con decreto del Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo

Stato, le regioni e le province autonome e sentite la Federazione nazionale degli ordini dei medici e degli odontoiatri e degli altri Ordini e Collegi competenti, sono stabiliti i contenuti e le modalità di utilizzo degli indicatori di efficienza e di qualità. Il Ministro della sanità, in sede di presentazione della Relazione sullo stato sanitario del Paese, riferisce in merito alle verifiche dei risultati conseguiti, avvalendosi del predetto sistema di indicatori.

**((**

**4. Il Ministro della sanità accerta lo stato di attuazione presso le regioni del sistema di controllo delle prescrizioni mediche e delle commissioni professionali di verifica. La rilevazione dei dati contenuti nelle prescrizioni mediche è attuata dalle regioni e dalle province autonome con gli strumenti ritenuti più idonei. Il Ministro della sanità acquisisce il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in ordine alla eventuale attivazione dei poteri sostitutivi. Ove tale parere non sia espresso entro trenta giorni, il Ministro provvede direttamente.**

**))**

TITOLO III

FINANZIAMENTO

**Art. 11**

Versamento contributi assistenziali

**1.** I datori di lavoro tenuti, in base alla normativa vigente alla data di entrata in vigore del presente decreto, a versare all'I.N.P.S. i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale, provvedono, alle scadenze già previste, al versamento con separata documentazione degli stessi distintamente dagli altri contributi ed al netto dei soli importi spettanti a titolo di fiscalizzazione del contributo per le predette prestazioni.

**2.** In sede di prima applicazione, nei primi cinque mesi del 1993, i soggetti di cui al comma precedente continuano a versare i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale con le modalità vigenti alla data di entrata in vigore del presente decreto.

**3.** I datori di lavoro agricoli versano allo SCAU, con separata documentazione, i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale, distintamente dagli altri contributi alle scadenze previste dalla normativa vigente alla data di entrata in vigore del presente decreto. Lo SCAU riversa all'I.N.P.S. i predetti contributi entro quindici giorni dalla riscossione. Per i lavoratori marittimi, fermo restando il disposto dell'ultimo comma dell'articolo 1 del decreto-legge 30 dicembre 1979, n. 663, convertito, con modificazioni, nella legge 29 febbraio 1980, n. 33, i rispettivi datori di lavoro versano, con separata documentazione, alle scadenze previste per i soggetti di cui al comma 1, i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale, distintamente dagli altri contributi, alle Casse marittime che provvedono a riversarli all'I.N.P.S. entro quindici giorni dalla riscossione.

**4.** Le amministrazioni statali, anche ad ordinamento autonomo, provvedono a versare i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale entro il bimestre successivo a quello della loro riscossione.

**5.** I contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale dovuti sui redditi diversi da lavoro dipendente sono versati con le modalità previste dal decreto di attuazione dell'articolo 14 della legge 30 dicembre 1991, n. 413.

**6.** I contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale sui redditi da pensione e da rendita vitalizia corrisposti da amministrazioni, enti, istituti, casse, gestioni o fondi di previdenza, per effetto di legge, regolamento e contratto o accordo collettivo di lavoro, sono versati, a cura dei predetti soggetti, entro la fine del bimestre successivo a quello di erogazione delle rate di pensione.

**7.** Nella documentazione relativa al versamento dei contributi di cui ai commi 1 e 3, i datori di lavoro sono tenuti anche ad indicare, distinti per regione in base al domicilio fiscale posseduto dal lavoratore dipendente, al 1 gennaio di ciascun anno, il numero dei soggetti, le basi imponibili contributive e l'ammontare dei contributi. In sede di prima applicazione le predette indicazioni relative ai primi cinque mesi del 1993 possono essere fornite con la documentazione relativa al versamento dei contributi

effettuato nel mese di giugno 1993.

**8.** Per il 1993 i soggetti di cui al comma 6 provvedono agli adempimenti di cui al precedente comma con riferimento al luogo di pagamento della pensione.

**9.** I contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale e le altre somme ad essi connesse, sono attribuiti alle regioni in relazione al domicilio fiscale posseduto al 1 gennaio di ciascun anno dall'iscritto al Servizio sanitario nazionale.

**10.** Le amministrazioni statali, anche ad ordinamento autonomo, e gli enti di cui al comma 6, provvedono a versare i contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale su appositi conti infruttiferi aperti presso la tesoreria centrale dello Stato, intestati alle regioni. I contributi di cui al comma 5 sono fatti affluire sui predetti conti. I contributi di cui ai commi 1 e 3 sono accreditati dall'I.N.P.S. ai predetti conti. In sede di prima applicazione il versamento o l'accreditamento dei predetti contributi sui conti correnti infruttiferi delle regioni è effettuato con riferimento agli interi primi cinque mesi del 1993. In relazione al disposto di cui al comma 2, l'I.N.P.S. provvede, entro il 30 agosto 1993, alla ripartizione fra le regioni dei contributi riscossi nei primi cinque mesi del 1993. Ai predetti conti affluiscono altresì le quote del Fondo sanitario nazionale. Con decreto del Ministro del tesoro sono stabilite le modalità di attuazione delle disposizioni di cui al presente comma.

**11.** I soggetti di cui al precedente comma inviano trimestralmente alle regioni interessate il rendiconto dei contributi sanitari riscossi o trattenuti e versati sui c/c di tesoreria alle stesse intestati; in sede di prima applicazione è inviato alle regioni il rendiconto del primo semestre 1993; entro trenta giorni dalla data di approvazione dei propri bilanci consuntivi, ovvero per le amministrazioni centrali dello Stato entro trenta giorni dalla data di presentazione al Parlamento del rendiconto generale, i soggetti di cui al precedente comma inviano alle regioni il rendiconto annuale delle riscossioni o trattenute e dei versamenti corredato dalle informazioni relative al numero dei soggetti e alle correlate basi imponibili contributive.

**12.** Al fine del versamento dei contributi per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale non si applicano il comma 2 dell'articolo 63 del regio decreto 18 novembre 1923, n. 2440, e l'articolo 17 del regio decreto 24 settembre 1940, n. 1949, e l'articolo 2 del regio decreto 24 settembre 1940, n.

1954.

**13.** Le disposizioni di cui ai precedenti commi si applicano a decorrere dal 1 gennaio 1993.

**14.** Per l'anno 1993 il Ministro del tesoro è autorizzato a provvedere con propri decreti alla contestuale riduzione delle somme iscritte sul capitolo 3342 dello stato di previsione dell'entrata e sul capitolo 5941 dello stato di previsione della spesa del Ministero del tesoro per importi pari ai contributi accreditati alle regioni dai soggetti di cui al precedente comma 9.

**15. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 15 DICEMBRE 1997, N. 446))**.

**16.** In deroga a quanto previsto dall'art. 5, comma 3, del decreto-legge 25 novembre 1989, n. 382, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 gennaio 1990, n. 8, le anticipazioni mensili che possono essere corrisposte alle unità sanitarie locali per i primi nove mesi dell'anno 1993 sono riferite ad un terzo della quota relativa all'ultimo trimestre dell'anno 1992.

**17. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 15 DICEMBRE 1997, N. 446))**.

**18.** È abrogato l'art. 5, comma 3, del decreto-legge 25 novembre 1989, n. 382, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 gennaio 1990, n. 8.

**19. ((COMMA ABROGATO DAL D.LGS. 15 DICEMBRE 1997, N. 446))**.

**20.** La partecipazione alla spesa sanitaria dei cittadini italiani, compresi i familiari, i quali risiedono in Italia e sono, in esecuzione di trattati bilaterali o multilaterali stipulati dall'Italia, esentati da imposte dirette o contributi sociali di malattia sui salari, emolumenti ed indennità percetti per il servizio prestato in Italia presso missioni diplomatiche o uffici consolari, sedi o rappresentanze di organismi o di uffici internazionali, o Stati esteri, è regolata mediante convenzioni tra il Ministero della sanità, il Ministero del tesoro, e gli organi competenti delle predette missioni, sedi o rappresentanze e Stati.

## Art. 12

Fondo sanitario nazionale

**1.** Il Fondo sanitario nazionale di parte corrente e in conto capitale è alimentato interamente da stanziamenti a carico del bilancio dello Stato ed il suo importo è annualmente determinato dalla legge finanziaria tenendo conto, limitatamente alla parte corrente, dell'importo complessivo presunto dei contributi di malattia attribuiti direttamente alle regioni.

**2.** Una quota pari all'1% del Fondo sanitario nazionale complessivo di cui al comma precedente, prelevata dalla quota iscritta nel bilancio del Ministero del tesoro e del Ministero del bilancio per le parti di rispettiva competenza, è trasferita nei capitoli da istituire nello stato di previsione del Ministero della sanità ed utilizzata per il finanziamento di:

a) attività di ricerca corrente e finalizzata svolta da:

1) Istituto superiore di sanità per le tematiche di sua competenza;

2) Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro per le tematiche di sua competenza;

3) istituti di ricovero e cura di diritto pubblico e privato il cui carattere scientifico sia riconosciuto a norma delle leggi vigenti;

4) istituti zooprofilattici sperimentali per le problematiche relative all'igiene e sanità pubblica veterinaria;

b) iniziative previste da leggi nazionali o dal Piano sanitario nazionale riguardanti programmi speciali di interesse e rilievo interregionale o nazionale per ricerche o sperimentazioni attinenti gli aspetti gestionali, la valutazione dei servizi, le tematiche della comunicazione e dei rapporti con i cittadini, le tecnologie e biotecnologie sanitarie e le attività del Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo;

c) rimborsi alle unità sanitarie locali ed alle aziende ospedaliere, tramite le regioni, delle spese per prestazioni sanitarie erogate a cittadini stranieri che si trasferiscono per cure in Italia previa autorizzazione del Ministro della sanità d'intesa con il Ministro degli affari esteri.

A decorrere dal 1 gennaio 1995, la quota di cui al presente comma è rideterminata ai sensi dell'art. 11, comma 3, lettera d), della legge 5 agosto 1978, n. 468, e successive modificazioni. **((38))**

**3.** Il Fondo sanitario nazionale, al netto della quota individuata ai sensi del comma precedente, è ripartito con riferimento al triennio successivo entro il 15 ottobre di ciascun anno, in coerenza con le

previsioni del disegno di legge finanziaria per l'anno successivo, dal CIPE, su proposta del Ministro della sanità, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome; la quota capitaria di finanziamento da assicurare alle regioni viene determinata sulla base di un sistema di coefficienti parametrici, in relazione ai livelli uniformi di prestazioni sanitarie in tutto il territorio nazionale, determinati ai sensi dell'art. 1, con riferimento ai seguenti elementi:

a) popolazione residente;

b) mobilità sanitaria per tipologia di prestazioni, da compensare, in sede di riparto, sulla base di contabilità analitiche per singolo caso fornite dalle unità sanitarie locali e dalle aziende ospedaliere attraverso le regioni e le province autonome;

c) consistenza e stato di conservazione delle strutture immobiliari, degli impianti tecnologici e delle dotazioni strumentali.

**4.** Il Fondo sanitario nazionale in conto capitale assicura quote di finanziamento destinate al riequilibrio a favore delle regioni particolarmente svantaggiate sulla base di indicatori qualitativi e quantitativi di assistenza sanitaria, con particolare riguardo alla capacità di soddisfare la domanda mediante strutture pubbliche.

**5.** Il Fondo sanitario nazionale di parte corrente assicura altresì, nel corso del primo triennio di applicazione del presente decreto, quote di finanziamento destinate alle regioni che presentano servizi e prestazioni eccedenti quelli da garantire comunque a tutti i cittadini rapportati agli standard di riferimento.

**6.** Le quote del Fondo sanitario nazionale di parte corrente, assegnate alle regioni a statuto ordinario, confluiscono in sede regionale nel Fondo comune di cui all'articolo 8 della legge 16 maggio 1970, n. 281, come parte indistinta, ma non concorrono ai fini della determinazione del tetto massimo di indebitamento. Tali quote sono utilizzate esclusivamente per finanziare attività sanitarie.
Per le regioni a statuto speciale e le provincie autonome le rispettive quote confluiscono in un apposito capitolo di bilancio.

---

AGGIORNAMENTO (38)

La L. 12 novembre 2011, n. 183 ha disposto (con l'art. 4, comma 87) che "L'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 12, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, è ridotta di 20 milioni di euro, per l'anno 2012, in deroga alle disposizioni di cui all'articolo 10, comma 1, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111."

**Art. 12-bis**

(Ricerca sanitaria)

**1.** La ricerca sanitaria risponde al fabbisogno conoscitivo e operativo del Servizio sanitario nazionale e ai suoi obiettivi di sa- lute, individuato con un apposito programma di ricerca previsto dal Piano sanitario nazionale.

**2.** Il Piano sanitario nazionale definisce, con riferimento alle esigenze del Servizio sanitario nazionale e tenendo conto degli obiettivi definiti nel Programma nazionale per la ricerca di cui al decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204, gli obiettivi e i settori principali della ricerca del Servizio sanitario nazionale, alla cui coerente realizzazione contribuisce la comunità scientifica nazionale.

**3.** Il Ministero della Sanità, sentita la Commissione nazionale per la ricerca sanitaria, di cui all'articolo 2, comma 7, del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, elabora il programma di ricerca sanitaria e propone iniziative da inserire nella programmazione della ricerca scientifica nazionale, di cui al decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204, e nei programmi di ricerca internazionali e comunitari.
Il programma è adottato dal Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del Piano sanitario nazionale, ha validità triennale ed è finanziato dalla quota di cui all'articolo 12, comma 2.

**4.** Il programma di ricerca sanitaria:

a) individua gli obiettivi prioritari per il miglioramento dello stato di salute della popolazione;

b) favorisce la sperimentazione di modalità di funzionamento, gestione e organizzazione dei servizi

sanitari nonché di pratiche cliniche e assistenziali e individua gli strumenti di verifica del loro impatto sullo stato di salute della popolazione e degli utilizzatori dei servizi;

c) individua gli strumenti di valutazione dell'efficacia, dell'appropriatezza e della congruità economica delle procedure e degli interventi, anche in considerazione di analoghe sperimentazioni avviate da agenzie internazionali e con particolare riferimento agli interventi e alle procedure prive di una adeguata valutazione di efficacia;

d) favorisce la ricerca e la sperimentazione volte a migliorare la integrazione multiprofessionale e la continuità assistenziale, con particolare riferimento alle prestazioni sociosanitarie ad elevata integrazione sanitaria;

e) favorisce la ricerca e la sperimentazione volta a migliorare la comunicazione con i cittadini e con gli utilizzatori dei servizi sanitari, a promuovere l'informazione corretta e sistematica degli utenti e la loro partecipazione al miglioramento dei servizi;

f) favorisce la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per la implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l'autovalutazione della attività degli operatori, la verifica ed il monitoraggio e il monitoraggio dei risultati conseguiti.

**5.** Il programma di ricerca sanitaria si articola nelle attività di ricerca corrente e di ricerca finalizzata. La ricerca corrente è attuata tramite i progetti istituzionali degli organismi di ricerca di cui al comma seguente nell'ambito degli indirizzi del programma nazionale, approvati dal Ministro della sanità. La ricerca finalizzata attua gli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari, del Piano sanitario nazionale. I progetti di ricerca biomedica finalizzata sono approvati dal Ministro della sanità, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, allo scopo di favorire il loro coordinamento.

**6.** Le attività di ricerca corrente e finalizzata sono svolte dalle regioni, dall'Istituto superiore di sanità, dall'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali, **((dall'Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti ed il contrasto delle malattie della povertà,))** dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati nonché dagli Istituti zooprofilattici sperimentali. Alla realizzazione dei progetti possono concorrere, sulla. base di specifici accordi, contratti o convenzioni, le università, il Consiglio nazionale

delle ricerche e gli altri enti di ricerca pubblici e privati, nonché imprese pubbliche e private.

**7.** Per l'attuazione del programma il Ministero della sanità, anche su iniziativa degli organismi di ricerca nazionali, propone al Ministero per l'università e la ricerca scientifica e tecnologica e agli altri ministeri interessati le aree di ricerca biomedica e sanitaria di interesse comune, concordandone l'oggetto, le modalità di finanziamento e i criteri di valutazione dei risultati delle ricerche.

**8.** Il Ministero della sanità, nell'esercizio della funzione di vigilanza sull'attuazione del programma nazionale, si avvale della collaborazione tecnico-scientifica della Commissione nazionale per la ricerca sanitaria di cui all'articolo 2, comma 7, del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, degli organismi tecnico- scientifici del Servizio sanitario nazionale e delle regioni, sulla base di metodologie di accreditamento qualitativo.

**9.** Anche ai fini di cui al comma 1 del presente articolo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano disciplinano l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici istituiti presso ciascuna azienda sanitaria ai sensi dei decreti ministeriali 15 luglio 1997, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 18 agosto 1997, n. 191, e 18 marzo 1998, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 28 maggio 1998, n. 122, tenendo conto delle indicazioni e dei requisiti minimi di cui ai predetti decreti e istituendo un registro dei Comitati etici operanti nei propri ambiti territoriali.

**10.** Presso il Ministero della sanità è istituito il Comitato etico nazionale per la ricerca e per le sperimentazioni cliniche. Il Comitato:

a) segnala, su richiesta della Commissione per la ricerca sanitaria ovvero di altri organi o strutture del Ministero della sanità o di altre pubbliche amministrazioni, le conseguenze sotto il profilo etico dei progetti di ricerca biomedica e sanitaria;

b) comunica a organi o strutture del Ministero della sanità le priorità di interesse dei progetti di ricerca biomedica e sanitaria;

c) coordina le valutazioni etico-scientifiche di sperimentazioni cliniche multicentriche di rilevante interesse nazionale, relative a medicinali o a dispositivi medici, su specifica richiesta del Ministro della sanità;

d) esprime parere su ogni questione tecnico-scientifica ed etica concernente la materia della ricerca

di cui al comma 1 e della sperimentazione clinica dei medicinali e dei dispositivi medici che gli venga sottoposta dal Ministro della sanità.

**11.** Le regioni formulano proposte per le predisposizione del programma di ricerca sanitaria di cui al presente articolo, possono assumere la responsabilità della realizzazione di singoli progetti finalizzati, e assicurano il monitoraggio sulla applicazione dei conseguenti risultati nell'ambito del Servizio sanitario regionale.

**Art. 13**

Autofinanziamento regionale

**1.** Le regioni fanno fronte con risorse proprie agli effetti finanziari conseguenti all'erogazione di livelli di assistenza sanitaria superiori a quelli uniformi di cui all'articolo 1, all'adozione di modelli organizzativi diversi da quelli assunti come base per la determinazione del parametro capitario di finanziamento di cui al medesimo articolo 1, nonché agli eventuali disavanzi di gestione delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere con conseguente esonero di interventi finanziari da parte dello Stato. **((2))**

**2.** Per provvedere agli oneri di cui al comma precedente le regioni hanno facoltà, ad integrazione delle misure già previste dall'articolo 29 della legge 28 febbraio 1986, n. 41, di prevedere la riduzione dei limiti massimi di spesa per gli esenti previsti dai livelli di assistenza, l'aumento della quota fissa sulle singole prescrizioni farmaceutiche e sulle ricette relative a prestazioni sanitarie, fatto salvo l'esonero totale per i farmaci salva-vita, nonché variazioni in aumento dei contributi e dei tributi regionali secondo le disposizioni di cui all'art. 1, comma 1, lettera i) della legge 23 ottobre 1992, n. 421.

**3.** Le regioni, nell'ambito della propria disciplina organizzativa dei servizi e della valutazione parametrica dell'evoluzione della domanda delle specifiche prestazioni, possono prevedere forme di partecipazione alla spesa per eventuali altre prestazioni da porre a carico dei cittadini, con esclusione

dei soggetti a qualsiasi titolo esenti, nel rispetto dei principi del presente decreto.

---

AGGIORNAMENTO (4)

La Corte Costituzionale, con sentenza 11 giugno-28 luglio 1993, n. 355 (in G.U. 1a s.s. 4/8/1993, n. 32), ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del primo comma del presente articolo "nella parte in cui, nello stabilire l'esonero immediato e totale dello Stato da interventi finanziari volti a far fronte ai disavanzi di gestione delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, non prevede una adeguata disciplina diretta a rendere graduale il passaggio e la messa a regime del sistema di finanziamento previsto nello stesso decreto legislativo n. 502 del 1992".

TITOLO IV

PARTECIPAZIONE E TUTELA DEI DIRITTI

DEI CITTADINI

**Art. 14**

Diritti dei cittadini

**1.** Al fine di garantire il costante adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze dei cittadini utenti del Servizio sanitario nazionale il Ministro della sanità definisce con proprio decreto, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome i contenuti e le modalità di utilizzo degli indicatori di qualità dei servizi e delle prestazioni sanitarie relativamente alla personalizzazione ed umanizzazione dell'assistenza, al diritto all'informazione, alle prestazioni alberghiere, nonché dell'andamento delle attività di prevenzione delle malattie. A tal fine il Ministro della sanità, d'intesa con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica e con il Ministro degli affari sociali, può avvalersi anche della collaborazione delle università, del Consiglio nazionale delle ricerche, delle organizzazioni rappresentative degli utenti

e degli operatori del Servizio sanitario nazionale nonché delle organizzazioni di volontariato e di tutela dei diritti.

**2.** Le regioni utilizzano il suddetto sistema di indicatori per la verifica, anche sotto il profilo sociologico, dello stato di attuazione dei diritti dei cittadini, per la programmazione regionale, per la definizione degli investimenti di risorse umane, tecniche e finanziarie. Le regioni promuovono inoltre consultazioni con i cittadini e le loro organizzazioni anche sindacali ed in particolare con gli organismi di volontariato e di tutela dei diritti al fine di fornire e raccogliere informazioni sull'organizzazione dei servizi. Tali soggetti dovranno comunque essere sentiti nelle fasi dell'impostazione della programmazione e verifica dei risultati conseguiti e ogniqualvolta siano in discussione provvedimenti su tali materie. **((Per le finalità del presente articolo, le regioni prevedono forme di partecipazione delle organizzazioni dei cittadini e del volontariato impegnato nella tutela del diritto alla salute nelle attività relative alla programmazione, al controllo e alla valutazione dei servizi sanitari a livello regionale, aziendale e distrettuale,))** Le regioni determinano altresì le modalità della presenza nelle strutture degli organismi di volontariato e di tutela dei diritti, anche attraverso la previsione di organismi di consultazione degli stessi presso le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere.

**3.** Il Ministro della sanità, in sede di presentazione della relazione sullo stato sanitario del Paese, riferisce in merito alla tutela dei diritti dei cittadini con riferimento all'attuazione degli indicatori di qualità.

**4.** Al fine di favorire l'orientamento dei cittadini nel Servizio sanitario nazionale, le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere provvedono ad attivare un efficace sistema di informazione sulle prestazioni erogate, sulle tariffe, sulle modalità di accesso ai servizi. Le aziende individuano inoltre modalità di raccolta ed analisi dei segnali di disservizio, in collaborazione con le organizzazioni rappresentative dei cittadini, con le organizzazioni di volontariato e di tutela dei diritti. Il direttore generale dell'unità sanitaria locale ed il direttore generale dell'azienda ospedaliera convocano, almeno una volta l'anno, apposita conferenza dei servizi quale strumento per verificare l'andamento dei servizi anche in relazione all'attuazione degli indicatori di qualità di cui al primo comma, e per individuare ulteriori interventi tesi al miglioramento delle prestazioni. Qualora il direttore generale non provveda, la conferenza viene convocata dalla regione.

**5.** Il direttore sanitario e il dirigente sanitario del servizio, a richiesta degli assistiti, adottano le misure necessarie per rimuovere i disservizi che incidono sulla qualità dell'assistenza.
Al fine di garantire la tutela del cittadino avverso gli atti o comportamenti con i quali si nega o si limita la fruibilità delle prestazioni di assistenza sanitaria, sono ammesse osservazioni, opposizioni, denunce o reclami in via amministrativa, redatti in carta semplice, da presentarsi entro quindici giorni, dal momento in cui l'interessato abbia avuto conoscenza dell'atto o comportamento contro cui intende osservare od opporsi, da parte dell'interessato, dei suoi parenti o affini, degli organismi di volontariato o di tutela dei diritti accreditati presso la regione competente, al direttore generale dell'unità sanitaria locale o dell'azienda che decide in via definitiva o comunque provvede entro quindici giorni, sentito il direttore sanitario. La presentazione delle anzidette osservazioni ed opposizioni non impedisce ne preclude la proposizione di impugnative in via giurisdizionale.

**6.** Al fine di favorire l'esercizio del diritto di libera scelta del medico e del presidio di cura, il Ministero della sanità cura la pubblicazione dell'elenco di tutte le istituzioni pubbliche e private che erogano prestazioni di alta specialità, con l'indicazione delle apparecchiature di alta tecnologia in dotazione nonché delle tariffe praticate per le prestazioni più rilevanti. La prima pubblicazione è effettuata entro il 31 dicembre 1993.

**7.** È favorita la presenza e l'attività, all'interno delle strutture sanitarie, degli organismi di volontariato e di tutela dei diritti. A tal fine le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere stipulano con tali organismi, senza oneri a carico del Fondo sanitario regionale, accordi o protocolli che stabiliscano gli ambiti e le modalità della collaborazione, fermo restando il diritto alla riservatezza comunque garantito al cittadino e la non interferenza nelle scelte professionali degli operatori sanitari; le aziende e gli organismi di volontariato e di tutela dei diritti concordano programmi comuni per favorire l'adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze dei cittadini.
I rapporti tra aziende ed organismi di volontariato che esplicano funzioni di servizio o di assistenza gratuita all'interno delle strutture sono regolati sulla base di quanto previsto dalla legge n. 266/91 e dalle leggi regionali attuative.

**8.** Le regioni, le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere promuovono iniziative di formazione e di aggiornamento del personale adibito al contatto con il pubblico sui temi inerenti la tutela dei diritti dei

cittadini, da realizzare anche con il concorso e la collaborazione delle rappresentanze professionali e sindacali.

TITOLO V

PERSONALE

**Art. 15**

(Disciplina della dirigenza medica e delle professioni sanitarie)

**1.** Fermo restando il principio dell'invarianza della spesa, la dirigenza sanitaria è collocata in un unico ruolo, distinto per profili professionali, ed in un unico livello, articolato in relazione alle diverse responsabilità professionali e gestionali. In sede di contrattazione collettiva nazionale sono previste, in conformità ai principi e alle disposizioni del presente decreto, criteri generali per la graduazione delle funzioni dirigenziali nonché per l'assegnazione, valutazione e verifica degli incarichi dirigenziali e per l'attribuzione del relativo trattamento economico accessorio correlato alle funzioni attribuite ed alle connesse responsabilità del risultato.

**2.** La dirigenza sanitaria è disciplinata dal decreto legislativo 3 febbraio 1993, n.29, e successive modificazioni, salvo quanto previsto dal presente decreto.

**3.** L'attività dei dirigenti sanitari è caratterizzata, nello svolgimento delle proprie mansioni e funzioni, dall'autonomia tecnico- professionale i cui ambiti di esercizio, attraverso obiettivi momenti di valutazione e verifica, sono progressivamente ampliati. L'autonomia tecnico-professionale, con le connesse responsabilità, si esercita nel rispetto della collaborazione multiprofessionale, nell'ambito di indirizzi operativi e programmi di attività promossi, valutati e verificati a livello dipartimentale ed aziendale, finalizzati all'efficace utilizzo delle risorse e all'erogazione di prestazioni appropriate e di qualità. Il dirigente, in relazione all'attività svolta, ai programmi concordati da realizzare ed alle

specifiche funzioni allo stesso attribuite, è responsabile del risultato anche se richiedente un impegno orario superiore a quello contrattualmente definito.

**4.** All'atto della prima assunzione, al dirigente sanitario sono affidati compiti professionali con precisi ambiti di autonomia da esercitare nel rispetto degli indirizzi del dirigente responsabile della struttura e sono attribuite funzioni di collaborazione e corresponsabilità nella gestione delle attività. A tali fini il dirigente responsabile della struttura predispone e assegna al dirigente un programma di attività finalizzato al raggiungimento degli obiettivi prefissati ed al perfezionamento delle competenze tecnico professionali e gestionali riferite alla struttura di appartenenza. In relazione alla natura e alle caratteristiche dei programmi da realizzare, alle attitudini e capacità professionali del singolo dirigente, accertate con le procedure valutative di verifica di cui al comma 5, al dirigente, con cinque anni di attività con valutazione positiva sono attribuite funzioni di natura professionale anche di alta specializzazione, di consulenza, studio e ricerca, ispettive, di verifica e di controllo, nonché possono essere attribuiti incarichi di direzione di strutture semplici.

**5.** I dirigenti medici e sanitari sono sottoposti a una verifica annuale correlata alla retribuzione di risultato, secondo le modalità definite dalle regioni, le quali tengono conto anche dei principi del titolo II del decreto legislativo 27 ottobre 2009, n. 150, e successive modificazioni, nonché a una valutazione al termine dell'incarico, attinente alle attività professionali, ai risultati raggiunti e al livello di partecipazione ai programmi di formazione continua, effettuata dal Collegio tecnico, nominato dal direttore generale e presieduto dal direttore di dipartimento, con le modalità definite dalla contrattazione nazionale. Gli strumenti per la verifica annuale dei dirigenti medici e sanitari con incarico di responsabile di struttura semplice, di direzione di struttura complessa e dei direttori di dipartimento rilevano la quantità e la qualità delle prestazioni sanitarie erogate in relazione agli obiettivi assistenziali assegnati, concordati preventivamente in sede di discussione di budget, in base alle risorse professionali, tecnologiche e finanziarie messe a disposizione, registrano gli indici di soddisfazione degli utenti e provvedono alla valutazione delle strategie adottate per il contenimento dei costi tramite l'uso appropriato delle risorse. Degli esiti positivi di tali verifiche si tiene conto nella valutazione professionale allo scadere dell'incarico. L'esito positivo della valutazione professionale determina la conferma nell'incarico o il conferimento di altro incarico di pari rilievo, senza nuovi o

maggiori oneri per l'azienda, fermo restando quanto previsto dall'articolo 9, comma 32, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 30 luglio 2010, n. 122.

**6.** Ai dirigenti con incarico di direzione di struttura complessa sono attribuite, oltre a quelle derivanti dalle specifiche competenze professionali, funzioni di direzione e organizzazione della struttura, da attuarsi, nell'ambito degli indirizzi operativi e gestionali del dipartimento di appartenenza, anche mediante direttive a tutto il personale operante nella stessa, e l'adozione delle rela- tive decisioni necessarie per il corretto espletamento del servizio e per realizzare l'appropriatezza degli interventi con finalità pre- ventive, diagnostiche, terapeutiche e riabilitative, attuati nella struttura loro affidata. Il dirigente è responsabile dell'efficace ed efficiente gestione delle risorse attribuite. I risultati della gestione sono sottoposti a verifica annuale tramite il nucleo di valutazione.

**7.** Alla dirigenza sanitaria si accede mediante concorso pubblico per titoli ed esami, **((disciplinato con regolamento da adottare ai sensi dell'articolo 17, comma 1, della legge 23 agosto 1988, n. 400, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute))** ivi compresa la possibilità di accesso con una specializzazione in disciplina affine. Gli incarichi di direzione di struttura complessa sono attribuiti a coloro che siano in possesso dei requisiti di cui al decreto del Presidente della Repubblica 10 dicembre 1997, n.484. PERIODO SOPPRESSO DAL D.L. 13 SETTEMBRE 2012, N. 158, CONVERTITO CON MODIFICAZIONI DALLA L. 8 NOVEMBRE 2012, N. 189.

**7-bis.** Le regioni, nei limiti delle risorse finanziarie ordinarie e nei limiti del numero delle strutture complesse previste dall'atto aziendale di cui all'articolo 3, comma 1-bis, tenuto conto delle norme in materia stabilite dalla contrattazione collettiva, disciplinano i criteri e le procedure per il conferimento degli incarichi di direzione di struttura complessa, previo avviso cui l'azienda è tenuta a dare adeguata pubblicità, sulla base dei seguenti principi:

a) la selezione è effettuata da una commissione composta dal direttore sanitario dell'azienda interessata e da tre direttori di struttura complessa nella medesima disciplina dell'incarico da conferire, dei quali almeno due responsabili di strutture complesse in regioni diverse da quella ove ha sede l'azienda interessata alla copertura del posto. I direttori di struttura complessa sono individuati tramite sorteggio da un elenco nazionale nominativo costituito dall'insieme degli elenchi regionali dei

direttori di struttura complessa appartenenti ai ruoli regionali del Servizio sanitario nazionale. Qualora fosse sorteggiato più di un direttore di struttura complessa della medesima regione ove ha sede l'azienda interessata alla copertura del posto, è nominato componente della commissione il primo sorteggiato e si prosegue nel sorteggio fino a individuare almeno due componenti della commissione direttori di struttura complessa in regioni diverse da quella ove ha sede la predetta azienda. Se all'esito del sorteggio di cui al secondo o al terzo periodo la metà dei direttori di struttura complessa non è di genere diverso, si prosegue nel sorteggio fino ad assicurare ove possibile l'effettiva parità di genere nella composizione della commissione, fermo restando il criterio territoriale di cui al terzo periodo. Assume le funzioni di presidente della commissione il componente con maggiore anzianità di servizio tra i tre direttori sorteggiati. In caso di parità nelle deliberazioni della commissione prevale il voto del presidente. In deroga alle disposizioni di cui al primo periodo, nella provincia autonoma di Bolzano la selezione per il conferimento degli incarichi di direzione di struttura complessa è effettuata da una commissione composta dal direttore sanitario dell'azienda interessata e da tre direttori di struttura complessa nella medesima disciplina dell'incarico da conferire, dei quali almeno un responsabile di struttura complessa in regione diversa da quella ove ha sede l'azienda interessata alla copertura del posto;

b) la commissione riceve dall'azienda il profilo professionale del dirigente da incaricare. Sulla base dell'analisi comparativa dei curricula, dei titoli professionali posseduti, avuto anche riguardo alle necessarie competenze organizzative e gestionali, dei volumi dell'attività svolta, dell'aderenza al profilo ricercato e degli esiti di un colloquio, la commissione attribuisce a ciascun candidato un punteggio complessivo secondo criteri fissati preventivamente e redige la graduatoria dei candidati. Il direttore generale dell'azienda sanitaria procede alla nomina del candidato che ha conseguito il miglior punteggio. A parità di punteggio prevale il candidato più giovane di età. L'azienda sanitaria interessata può preventivamente stabilire che, nei due anni successivi alla data del conferimento dell'incarico, nel caso di dimissioni o decadenza del dirigente a cui è stato conferito l'incarico, si procede alla sostituzione conferendo l'incarico mediante scorrimento della graduatoria dei candidati;

c) la nomina dei responsabili di unità operativa complessa a direzione universitaria è effettuata dal direttore generale d'intesa con il rettore, sentito il dipartimento universitario competente ovvero, laddove costituita, la competente struttura di raccordo interdipartimentale, sulla base del curriculum

scientifico e professionale del responsabile da nominare;

d) il profilo professionale del dirigente da incaricare, i curricula dei candidati, i criteri di attribuzione del punteggio, la graduatoria dei candidati e la relazione della commissione sono pubblicati nel sito internet dell'azienda prima della nomina. I curricula dei candidati e l'atto motivato di nomina sono pubblicati nei siti internet istituzionali dell'ateneo e dell'azienda ospedaliero-universitaria interessati.

**7-ter.** L'incarico di direttore di struttura complessa è soggetto a conferma al termine di un periodo di prova di sei mesi, prorogabile di altri sei, a decorrere dalla data di nomina a detto incarico, sulla base della valutazione di cui al comma 5.

**7-quater.** L'incarico di responsabile di struttura semplice, intesa come articolazione interna di una struttura complessa, è attribuito dal direttore generale, su proposta del direttore della struttura complessa di afferenza, a un dirigente con un'anzianità di servizio di almeno cinque anni nella disciplina oggetto dell'incarico.

L'incarico di responsabile di struttura semplice, intesa come articolazione interna di un dipartimento, è attribuito dal direttore generale, sentiti i direttori delle strutture complesse di afferenza al dipartimento, su proposta del direttore di dipartimento, a un dirigente con un'anzianità di servizio di almeno cinque anni nella disciplina oggetto dell'incarico. Gli incarichi hanno durata non inferiore a tre anni e non superiore a cinque anni, con possibilità di rinnovo. L'oggetto, gli obiettivi da conseguire, la durata, salvo i casi di revoca, nonché il corrispondente trattamento economico degli incarichi sono definiti dalla contrattazione collettiva nazionale.

**7-quinquies.** Per il conferimento dell'incarico di struttura complessa non possono essere utilizzati contratti a tempo determinato di cui all'articolo 15-septies.

**8.** L'attestato di formazione manageriale di cui all'articolo 5, comma 1, lettera d), del decreto del Presidente della Repubblica 10 dicembre 1997, n.484, come modificato dall'articolo 16-quinquies, deve essere conseguito dai dirigenti con incarico di direzione di struttura complessa entro un anno dall'inizio dell'incarico; il mancato superamento del primo corso, attivato dalla regione successivamente al conferimento dell'incarico, determina la decadenza dall'incarico stesso. I dirigenti sanitari con incarico quinquennale alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999,

n. 229, sono tenuti a partecipare al primo corso di formazione manageriale programmato dalla regione; i dirigenti confermati nell'incarico sono esonerati, dal possesso dell'attestato di formazione manageriale.

**9.** I contratti collettivi nazionali di lavoro disciplinano le modalità di salvaguardia del trattamento economico fisso dei dirigenti in godimento alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229,.
(41)

---

AGGIORNAMENTO (41)

Il D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189, ha disposto (con l'art. 4, comma 2) che "Le modifiche introdotte dal comma 1 agli articoli 3-bis, comma 3, e 15 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, non si applicano ai procedimenti di nomina dei direttori generali delle aziende sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, nonché dei direttori di struttura complessa, pendenti alla data di entrata in vigore del presente decreto. Le predette modifiche non si applicano altresì agli incarichi già conferiti alla data di entrata in vigore del presente decreto fino alla loro scadenza".

**Art. 15-bis**

(Funzioni dei dirigenti responsabili di struttura)

**1.** L'atto aziendale di cui all'articolo 3, comma 1-bis, disciplina l'attribuzione al direttore amministrativo, al direttore sanitario, nonché ai direttori di presidio, di distretto, di dipartimento e ai dirigenti responsabili di struttura, dei, compiti comprese, per i dirigenti di strutture complesse, le decisioni che impegnano l'azienda, verso l'esterno, l'attuazione degli obiettivi definiti nel piano programmatico e finanziario aziendale.

**2.** La direzione delle strutture e degli uffici è affidata ai dirigenti, secondo i criteri e le modalità stabiliti nell'atto di cui al comma 1, nel rispetto, per la dirigenza sanitaria, delle disposizioni di cui all'articolo 15-ter. Il rapporto dei dirigenti è esclusivo, fatto salvo quanto previsto in via transitoria per la dirigenza sanitaria dall'articolo 15-sexies.

**3.** A far data dal 31 dicembre 2002 Sono soppressi i rapporti di lavoro a tempo definito per la dirigenza sanitaria. In conseguenza della maggiore disponibilità di ore di servizio sono resi indisponibili in organico un numero di posti della dirigenza per il corrispondente monte ore. I contratti collettivi nazionali di lavoro disciplinano le modalità di regolarizzazione dei rapporti soppressi. **((28))**

---

AGGIORNAMENTO (28)

Il D.L. 29 marzo 2004, n. 81, convertito con modificazioni dalla L. 26 maggio 2004, n. 138, ha disposto (con l'art. 2-septies, comma 2) che "Il termine di cui al comma 3 dell'articolo 15-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, è differito alla data della stipulazione del relativo contratto collettivo nazionale di lavoro successivo all'entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto."

## Art. 15-ter

(Incarichi di natura professionale e di direzione di struttura)

**1.** Gli incarichi di cui all'articolo 15, comma 4, sono attribuiti, a tempo determinato, dal direttore generale, secondo le modalità definite nella contrattazione collettiva nazionale, compatibilmente con le risorse finanziarie a tal fine disponibili e nei limiti del numero degli incarichi e delle strutture stabiliti nell'atto aziendale di cui all'articolo 3, comma 1-bis, tenendo conto delle valutazioni triennali del collegio tecnico di cui all'articolo 15, comma 5. Gli incarichi hanno durata non inferiore a tre anni e non superiore a sette , con facoltà di rinnovo. Ai predetti incarichi si applica l'articolo 19, comma 1, del

decreto legislativo n.29 del 1993 e successive modificazioni. Sono definiti contrattualmente, nel rispetto dei parametri indicati dal contratto collettivo nazionale per ciascun incarico, l'oggetto, gli obiettivi da conseguire, la durata dell'incarico, salvo i casi di revoca, nonché il corrispondente trattamento economico.

**((2. Gli incarichi di struttura complessa hanno durata da cinque a sette anni, con facoltà di rinnovo per lo stesso periodo o per periodo più breve))**

**3.** Gli incarichi di cui ai commi 1 e 2 sono revocati, secondo le procedure previste dalle disposizioni vigenti e dai contratti collettivi nazionali di lavoro, in caso di: inosservanza delle direttive impartite dalla direzione generale o dalla direzione del dipartimento; mancato raggiungimento degli obiettivi assegnati; responsabilità grave e reiterata; in tutti gli altri casi previsti dai contratti di lavoro. Nei casi di maggiore gravità, il direttore generale può recedere dal rapporto di lavoro, secondo le disposizioni del codice civile e dei contratti collettivi nazionali di lavoro. Il dirigente non confermato alla scadenza dell'incarico di direzione di struttura complessa è destinato ad altra funzione con il trattamento economico relativo alla funzione di destinazione previsto dal contratto collettivo nazionale di lavoro; contestualmente viene reso indisponibile un posto di organico del relativo profilo.

**4.** I dirigenti ai quali non sia stata affidata la direzione di strutture svolgono funzioni di natura professionale, anche di alta specializzazione, di consulenza, studio e ricerca nonché funzioni ispettive, di verifica e di controllo.

**5.** Il dirigente preposto ad una struttura complessa è sostituito, in caso di sua assenza o impedimento, da altro dirigente della struttura o del dipartimento individuato dal responsabile della struttura stessa; alle predette mansioni superiori non si applica l'articolo 2103, primo comma, del codice civile.

**Art. 15-quater**

(Esclusività del rapporto di lavoro dei dirigenti del ruolo sanitario)

**1.** I dirigenti sanitari, con rapporto di lavoro a tempo indeterminato o a tempo determinato, con i quali sia stato stipulato il contratto di lavoro o un nuovo contratto di lavoro in data successiva al 31 dicembre 1998, nonché quelli che, alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, abbiano optato per l'esercizio dell'attività libero professionale intramuraria sono assoggettati al rapporto di lavoro esclusivo.

**2.** Salvo quanto previsto al comma 1, i dirigenti in servizio alla data del 31 dicembre 1998, che hanno optato per l'esercizio dell'attività libero professionale extramuraria, passano, a domanda, al rapporto di lavoro esclusivo.

**3.** Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, tutti i dirigenti in servizio alla data del 31 dicembre 1998 sono tenuti a comunicare al direttore generale l'opzione in ordine al rapporto esclusivo. In assenza di comunicazione si presume che il dipendente abbia optato per il rapporto esclusivo. (15)

**((4. I soggetti di cui ai commi 1, 2 e 3 possono optare, su richiesta da presentare entro il 30 novembre di ciascun anno, per il rapporto di lavoro non esclusivo, con effetto dal 1 ° gennaio dell'anno successivo. Le regioni hanno la facoltà di stabilire una cadenza temporale più breve. Il rapporto di lavoro esclusivo può essere ripristinato secondo le modalità di cui al comma 2. Coloro che mantengono l'esclusività del rapporto non perdono i benefici economici di cui al comma 5, trattandosi di indennità di esclusività e non di indennità di irreversibilità. La non esclusività del rapporto di lavoro non preclude la direzione di strutture semplici e complesse))**

**5.** I contratti collettivi di lavoro stabiliscono il trattamento economico aggiuntivo da attribuire ai dirigenti sanitari con rapporto di lavoro esclusivo ai sensi dell'articolo 1, comma 12, della legge 23 dicembre 1996, n.662, nei limiti delle risorse destinate alla contrattazione collettiva.

---

AGGIORNAMENTO (15)

Il D.Lgs. 2 marzo 2000, n. 49 ha disposto (con l'art. 1, comma 1) che "Il termine di cui all'articolo 15-quater, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, è fissato

al 14 marzo 2000."

**Art. 15-quinquies**

(Caratteristiche del rapporto di lavoro esclusivo dei dirigenti sanitari)

**1.** Il rapporto di lavoro esclusivo dei dirigenti sanitari comporta la totale disponibilità nello svolgimento delle funzioni dirigenziali attribuite dall'azienda, nell'ambito della posizione ricoperta e della competenza professionale posseduta e della disciplina di appartenenza, con impegno orario contrattualmente definito.

**2.** Il rapporto di lavoro esclusivo comporta l'esercizio dell'attività professionale nelle seguenti tipologie:

a) il diritto all'esercizio di attività libero professionale individuale, al di fuori dell'impegno di servizio, nell'ambito delle strutture aziendali individuate dal direttore generale d'intesa con il collegio di direzione; salvo quanto disposto dal comma 11 dell'articolo 72 della legge 23 dicembre 1998, n. 448;

b) la possibilità di partecipazione ai proventi di attività a pagamento svolta in equipe, al di fuori dell'impegno di servizio, all'interno delle strutture aziendali;

c) la possibilità di partecipazione ai proventi di attività, richiesta a pagamento da singoli utenti e svolta individualmente o in equipe, al di fuori dell'impegno di servizio, in strutture di altra azienda del Servizio sanitario nazionale o di altra struttura sanitaria non accreditata, previa convenzione dell'azienda con le predette aziende e strutture;

d) la possibilità di partecipazione ai proventi di attività professionali, richieste a pagamento da terzi all'azienda, quando le predette attività siano svolte al di fuori dell'impegno di servizio e consentano la riduzione dei tempi di attesa, secondo programmi predisposti dall'azienda stessa, sentite le equipes dei servizi interessati. Le modalità di svolgimento delle attività di cui al presente comma e i criteri per l'attribuzione dei relativi proventi ai dirigenti sanitari interessati nonché al personale che presta la propria collaborazione sono stabiliti dal direttore generale in conformità alle previsioni dei contratti

collettivi nazionali di lavoro. L'azienda disciplina i casi in cui l'assistito può chiedere all'azienda medesima che la prestazione sanitaria sia resa direttamente dal dirigente scelto dall'assistito ed erogata al domicilio dell'assistito medesimo, in relazione alle particolari prestazioni sanitarie richieste o al carattere occasionale o straordinario delle prestazioni stesse o al rapporto fiduciario già esistente fra il medico e l'assistito con riferimento all'attività libero professionale intramuraria già svolta individualmente o in equipe nell'ambito dell'azienda, fuori dell'orario di lavoro.

**3.** Per assicurare un corretto ed equilibrato rapporto tra attività istituzionale e corrispondente attività libero professionale e al fine anche di concorrere alla riduzione progressiva delle liste di attesa, l'attività libero professionale non può comportare, per ciascun dipendente, un volume di prestazioni superiore a quella assicurato per i compiti istituzionali. La disciplina contrattuale nazionale definisce il corretto equilibrio fra attività istituzionale e attività libero professionale nel rispetto dei seguenti principi: l'attività istituzionale è prevalente rispetto a quella libero professionale, che viene esercitata nella salvaguardia delle esigenze del servizio e della prevalenza dei volumi orari di attività necessari per i compiti istituzionali; devono essere comunque rispettati i piani di attività previsti dalla programmazione regionale e aziendale e conseguentemente assicurati i relativi volumi prestazionali ed i tempi di attesa concordati con le equipe; l'attività libero professionale è soggetta a verifica da parte di appositi organismi e sono individuate penalizzazioni consistenti anche nella sospensione del diritto all'attività stessa, in caso di violazione delle disposizioni di cui al presente comma o di quelle contrattuali.

**4.** Nello svolgimento dell'attività di cui al comma 2 non è consentito l'uso del ricettario del Servizio sanitario nazionale.

**5.** Gli incarichi di direzione di struttura, semplice o complessa, implicano il rapporto di lavoro esclusivo. Per struttura, ai fini del presente decreto, si intende l'articolazione organizzativa per la quale è prevista, dall'atto aziendale dì cui all'articolo 3, comma 1-bis, responsabilità di gestione di risorse umane, tecniche o finanziarie.

**6.** Ai fini del presente decreto, si considerano strutture complesse i dipartimenti e le unità operative individuate secondo i criteri di cui all'atto di indirizzo e coordinamento previsto dall'articolo 8- quater,

comma 3. Fino all'emanazione del predetto atto si considerano strutture complesse tutte le strutture già riservate dalla pregressa normativa ai dirigenti di secondo livello dirigenziale.

**7.** I dirigenti sanitari appartenenti a posizioni funzionali apicali alla data del 31 dicembre 1998, che non abbiano optato per il rapporto quinquennale ai sensi della pregressa normativa, conservano l'incarico di direzione di struttura complessa alla quale sono preposti. Essi sono sottoposti a verifica entro il 31 dicembre 1999, conservando fino a tale data il trattamento tabellare già previsto per il secondo livello dirigenziale. In caso di verifica positiva, il dirigente è confermato nell'incarico, con rapporto esclusivo, per ulteriori sette anni. In caso di verifica non positiva o di non accettazione dell'incarico con rapporto esclusivo, al dirigente è conferito un incarico professionale non comportante direzione di struttura in conformità con le previsioni del contratto collettivo nazionale di lavoro; contestualmente viene reso indisponibile un posto di organico di dirigente.

**8.** Il rapporto di lavoro esclusivo costituisce titolo di preferenza per gli incarichi didattici e di ricerca e per i comandi e i corsi di aggiornamento tecnico-scientifico e professionale.

**9.** Le disposizioni del presente articolo si applicano anche al personale di cui all'articolo 102 del decreto del Presidente della Repubblica 17 luglio 1980 , n.382, con le specificazioni e gli adattamenti che saranno previsti in relazione ai modelli gestionali e funzionali di cui all'articolo 6 della legge 30 novembre 1998, n.419, dalle disposizioni di attuazione della delega stessa.

**10.** Fermo restando, per l'attività libero professionale in regime di ricovero, quanto disposto dall'articolo 72, comma 11, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, è consentita, in caso di carenza di strutture e spazi idonei alle necessità connesse allo svolgimento delle attività libero-professionali in regime ambulatoriale, limitatamente alle medesime attività e **((fino alla data, certificata dalla regione o dalla provincia autonoma, del completamento da parte dell'azienda sanitaria di appartenenza degli interventi strutturali necessari ad assicurare l'esercizio dell'attività libero-professionale intramuraria e comunque entro il 31 luglio 2007))**, l'utilizzazione del proprio studio professionale con le modalità previste dall'atto di indirizzo e coordinamento di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 27 marzo 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 121, del 26 maggio 2000, fermo restando per l'azienda sanitaria la possibilità di vietare l'uso dello

studio nel caso di possibile conflitto di interessi. Le regioni possono disciplinare in modo più restrittivo la materia in relazione alle esigenze locali.

**Art. 15-sexies**

**(( (Caratteristiche del rapporto di lavoro dei dirigenti sanitari che svolgono attività libero-professionale extramuraria ))**

**((**

**1. Il rapporto di lavoro dei dirigenti sanitari in servizio al 31 dicembre 1998 i quali, ai sensi dell'articolo 1, comma 10, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, abbiano comunicato al direttore generale l'opzione per l'esercizio della libera professione extramuraria e che non intendano revocare detta opzione, comporta la totale disponibilità nell'ambito dell'impegno di servizio, per la realizzazione dei risultati programmati e lo svolgimento delle attività professionali di competenza. Le aziende stabiliscono i volumi e le tipologie delle attività e delle prestazioni che i singoli dirigenti sono tenuti ad assicurare, nonché le sedi opera- tive in cui le stesse devono essere effettuate.**

**))**

**Art. 15-septies**

(Contratti a tempo determinato)

**1.** I direttori generali possono conferire incarichi per l'espletamento di funzioni di particolare rilevanza e di interesse strategico mediante la stipula di contratti a tempo determinato e con rapporto di lavoro

esclusivo, **((rispettivamente entro i limiti del due per cento della dotazione organica della dirigenza sanitaria e del due per cento della dotazione organica complessiva degli altri ruoli della dirigenza, fermo restando che, ove le predette percentuali determinino valori non interi, si applica in ogni caso il valore arrotondato per difetto))** a laureati di particolare e comprovata qualificazione professionale che abbiano svolto attività in organismi ed enti pubblici o privati o aziende pubbliche o private con esperienza acquisita per almeno un quinquennio in funzioni dirigenziali apicali o che abbiano conseguito una particolare specializzazione professionale, culturale e scientifica desumibile dalla formazione universitaria e post-universitaria, da pubblicazioni scientifiche o da concrete esperienze di lavoro e che non godano del trattamento di quiescenza. I contratti hanno durata non inferiore a due anni e non superiore a cinque anni, con facoltà di rinnovo.

**2.** Le aziende unità sanitarie e le aziende ospedaliere possono stipulare, oltre a quelli previsti dal comma precedente, contratti a tempo determinato, in numero **((non superiore rispettivamente al cinque per cento della dotazione organica della dirigenza sanitaria, ad esclusione della dirigenza medica, nonché al cinque per cento della dotazione organica della dirigenza professionale, tecnica e amministrativa, fermo restando che, ove le predette percentuali determinino valori non interi, si applica in ogni caso il valore arrotondato per difetto))**, per l'attribuzione di incarichi di natura dirigenziale, relativi a profili diversi da quello medico, ad esperti di provata competenza che non godano del trattamento di quiescenza e che siano in possesso del diploma di laurea e di specifici requisiti coerenti con le esigenze che determinano il conferimento dell'incarico.

**3.** Il trattamento economico è determinato sulla base dei criteri stabiliti nei contratti collettivi della dirigenza del Servizio sanitario nazionale.

**4.** Per il periodo di durata del contratto di cui al comma 1 i dipendenti di pubbliche amministrazioni sono collocati in aspettativa senza assegni con riconoscimento dell'anzianità di servizio.

**5.** Gli incarichi di cui al presente articolo, conferiti sulla base di direttive regionali, comportano l'obbligo per l'azienda di rendere contestualmente indisponibili posti di organico della dirigenza per i corrispondenti oneri finanziari.

**5-bis.** Per soddisfare le esigenze connesse all'espletamento dell'attività libero professionale deve

essere utilizzato il personale dipendente del servizio sanitario nazionale. Solo in caso di oggettiva e accertata impossibilità di far fronte con il personale dipendente alle esigenze connesse all'attivazione delle strutture e degli spazi per l'attività libero professionale, le aziende sanitarie possono acquisire personale, non dirigente, del ruolo sanitario e personale amministrativo di collaborazione, tramite contratti di diritto privato a tempo determinato anche con società cooperative di servizi. Per specifici progetti finalizzati ad assicurare l'attività libero professionale, le aziende sanitarie possono, altresì, assumere il personale medico necessario, con contratti di diritto privato a tempo determinato o a rapporto professionale. Gli oneri relativi al personale di cui al presente comma sono a totale carico della gestione di cui all'articolo 3, comma 6, della legge 23 dicembre 1994, n. 724. La validità dei contratti è subordinata, a pena di nullità, all'effettiva sussistenza delle risorse al momento della loro stipulazione. Il direttore generale provvede ad effettuare riscontri trimestrali al fine di evitare che la contabilità separata presenti disavanzi. Il personale assunto con rapporto a tempo determinato o a rapporto professionale è assoggettato al rapporto esclusivo, salvo espressa deroga da parte dell'azienda, sempre che il rapporto di lavoro non abbia durata superiore a sei mesi e cessi comunque a tale scadenza.

La deroga può essere concessa una sola volta anche in caso di nuovo rapporto di lavoro con altra azienda.

**Art. 15-octies**

**(( (Contratti per l'attuazione di progetti finalizzati) ))**

**((**

**1. Per l'attuazione di progetti finalizzati, non sostitutivi dell'attività ordinaria, le aziende unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere possono, nei limiti delle risorse di cui all'articolo 1, comma 34-bis, della legge 23 dicembre 1996, n.662, a tal fine disponibili, assumere con contratti di diritto privato a tempo determinato soggetti in possesso, di diploma di laurea ovvero di diploma**

**universitario, di diploma di scuola secondaria di secondo grado o di titolo di abilitazione professionale, nonché di abilitazione all'esercizio della professione, ove prevista.**

**))**

**Art. 15-novies**

(Limite massimo di età per il personale della dirigenza medica e per la cessazione dei rapporti convenzionali)

1. Il limite massimo di età per il collocamento a riposo dei dirigenti medici e del ruolo sanitario del Servizio sanitario nazionale, ivi compresi i responsabili di struttura complessa, è stabilito al compimento del sessantacinquesimo anno di età, ovvero, su istanza dell'interessato, al maturare del quarantesimo anno di servizio effettivo. In ogni caso il limite massimo di permanenza non può superare il settantesimo anno di età e la permanenza in servizio non può dar luogo ad un aumento del numero dei dirigenti.
È abrogata la legge 19 febbraio 1991, n. 50, fatto salvo il diritto a rimanere in servizio per coloro i quali hanno già ottenuto il beneficio. (39) (42) (55) **((57))**
2. Il personale medico universitario di cui all'articolo 102 del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n. 382, cessa dallo svolgimento delle ordinarie attività assistenziali di cui all'articolo 6, comma 1, nonché dalla direzione delle strutture assistenziali, al raggiungimento del limite massimo di età di sessantasette anni. Il personale già in servizio cessa dalle predette attività e direzione al compimento dell'età di settanta anni se alla data del 31 dicembre 1999 avrà compiuto sessantasei anni e all'età di sessantotto anni se alla predetta data avrà compiuto sessanta anni. I protocolli d'intesa tra le regioni e le università e gli accordi attuativi dei medesimi, stipulati tra le università e le aziende sanitarie ai sensi dell'articolo 6, comma 1, disciplinano le modalità e i limiti per l'utilizzazione del suddetto

personale universitario per specifiche attività assistenziali strettamente correlate all'attività didattica e di ricerca. (22)

3. Le disposizioni di cui al precedente comma 1 si applicano anche nei confronti del personale a rapporto convenzionale di cui all'articolo 8. In sede di rinnovo delle relative convenzioni nazionali sono stabiliti tempi e modalità di attuazione.

4. Restano confermati gli obblighi contributivi dovuti per l'attività svolta, in qualsiasi forma, dai medici e dagli altri professionisti di cui all'articolo 8.

---

AGGIORNAMENTO (22)

La Corte Costituzionale, con sentenza 7-16 marzo 2001, n. 71 (in G.U. 1a s.s. 21/3/2001, n.12), ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale dell'art. 15-nonies, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421), aggiunto dall'art. 13 del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, nella parte in cui dispone la cessazione del personale medico universitario di cui all'art. 102 del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n. 382, dallo svolgimento delle ordinarie attività assistenziali, nonché dalla direzione delle strutture assistenziali, al raggiungimento dei limiti massimi di età ivi indicati, in assenza della stipula dei protocolli d'intesa tra università e regioni previsti dalla stessa norma ai fini della disciplina delle modalità e dei limiti per l'utilizzazione del suddetto personale universitario per specifiche attività assistenziali strettamente connesse all'attività didattica e di ricerca".

---

AGGIORNAMENTO (39)

La L. 4 novembre 2010, n. 183 ha disposto (con l'art. 22, comma 3) che "Le disposizioni di cui al comma 1 dell'articolo 15-nonies del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dal comma 1 del presente articolo, si applicano anche ai dirigenti medici e del ruolo sanitario del Servizio sanitario nazionale in servizio alla data del 31 gennaio 2010".

---

AGGIORNAMENTO (42)

La Corte Costituzionale, con sentenza 27 febbraio - 6 marzo 2013 n. 33 (in G.U. 1a s.s. 13/3/2013, n. 11), ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale del combinato disposto degli articoli 15-nonies, comma 1, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421), e 16, comma 1, primo periodo, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 503 (Norme per il riordinamento del sistema previdenziale dei lavoratori privati e pubblici, a norma dell'articolo 3 della legge 23 ottobre 1992, n. 421) - nel testo di essi quale vigente fino all'entrata in vigore dell'art. 22 della legge 4 novembre 2010, n. 183 (Deleghe al Governo in materia di lavori usuranti, di riorganizzazione di enti, di congedi, aspettative e permessi, di ammortizzatori sociali, di servizi per l'impiego, di incentivi all'occupazione, di apprendistato, di occupazione femminile, nonché misure contro il lavoro sommerso e disposizioni in tema di lavoro pubblico e di controversie di lavoro) - nella parte in cui non consente al personale ivi contemplato che al raggiungimento del limite massimo di età per il collocamento a riposo non abbia compiuto il numero degli anni richiesti per ottenere il minimo della pensione, di rimanere, su richiesta, in servizio fino al conseguimento di tale anzianità minima e, comunque, non oltre il settantesimo anno di età".

---

AGGIORNAMENTO (55)

Il D.L. 30 dicembre 2019, n. 162, convertito con modificazioni dalla L. 28 febbraio 2020, n. 8, ha disposto (con l'art. 5-bis, comma 2) che "Al fine di garantire l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza e di fronteggiare la carenza di medici specialisti, fino al 31 dicembre 2022, in deroga al comma 1 dell'articolo 15-nonies del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, i dirigenti medici del Servizio sanitario nazionale possono presentare domanda di autorizzazione per il trattenimento in servizio anche oltre il limite del quarantesimo anno di servizio effettivo, comunque non oltre il settantesimo anno di età".

---

AGGIORNAMENTO (57)

Il D.L. 30 dicembre 2019, n. 162, convertito con modificazioni dalla L. 28 febbraio 2020, n. 8, come modificato dal D.L. 14 agosto 2020, n. 104, convertito con modificazioni dalla L. 13 ottobre 2020, n. 126, ha disposto (con l'art. 5-bis, comma 2) che "Al fine di assicurare un efficace assolvimento dei compiti primari di tutela della salute affidati al Ministero della salute, di garantire l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza e di fronteggiare la carenza di medici specialisti e di specialisti biologi, chimici, farmacisti, fisici, odontoiatri e psicologi, fino al 31 dicembre 2022, in deroga al comma 1 dell'articolo 15-nonies del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, i dirigenti medici e sanitari del Servizio sanitario nazionale nonché i dirigenti di cui all'articolo 17, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, possono presentare domanda di autorizzazione per il trattenimento in servizio anche oltre il limite del quarantesimo anno di servizio effettivo, comunque non oltre il settantesimo anno di età".

**Art. 15-decies**

**(( (Obbligo di appropriatezza) ))**

**((**

**1. I medici ospedalieri e delle altre strutture di ricovero e cura del Servizio sanitario nazionale, pubbliche o accreditate, quando prescrivono o consigliano medicinali o accertamenti diagnostici a pazienti all'atto della dimissione o in occasione di visite ambulatoriali, sono tenuti a specificare i farmaci e le prestazioni erogabili con onere a carico del Servizio sanitario nazionale. Il predetto obbligo si estende anche ai medici specialisti che abbiano comunque titolo per prescrivere medicinali e accertamenti diagnostici a carico del Servizio sanitario nazionale.**

**2. In ogni caso, si applicano anche ai sanitari di cui al comma 1 il divieto di impiego del ricettario del Servizio sanitario nazionale per la prescrizione di medicinali non rimborsabili dal Servizio, nonché le disposizioni che vietano al medico di prescrivere, a carico del Servizio medesimo, medicinali senza osservare le condizioni e le limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco, e prevedono conseguenze in caso di infrazione.**

**3. Le Attività delle Aziende unità sanitarie locali previste dall'articolo 32, comma 9, della legge 27 dicembre 1997, n.449, sono svolte anche nei confronti dei sanitari di cui al comma 1.**

**))**

**Art. 15-undecies**

(Applicabilità al personale di altri enti)

**1.** Gli enti e istituti di cui all'articolo 4, comma 12, nonché gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di diritto privato adeguano i propri ordinamenti del personale alle disposizioni del presente decreto. A seguito di tale adeguamento, al personale dei predetti enti e istituti si applicano le disposizioni di cui all'articolo 25 del decreto del Presidente della Repubblica 20 dicembre 1979, n. 761, anche per quanto attiene ai trasferimenti da e verso le strutture pubbliche. **((48))**

---

AGGIORNAMENTO (48)

Il D.L. 16 ottobre 2017, n. 148, convertito con modificazioni dalla L. 4 dicembre 2017, n. 172, ha disposto (con l'art. 18, comma 2-bis) che "L'articolo 15-undecies del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, si interpreta nel senso che i servizi prestati e i titoli acquisiti dal personale degli enti e degli istituti ivi previsti, il quale, a seguito dell'adeguamento dei rispettivi ordinamenti del personale alle disposizioni del medesimo decreto legislativo, sia stato assunto a seguito di procedura concorsuale, sono equiparati ai servizi prestati e ai titoli acquisiti presso le strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale, anche per quel concerne la possibilità di ottenere la mobilità dai medesimi enti ed istituti verso le strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale e da queste verso gli enti e gli istituti stessi".

**Art. 15-duodecies**

**(( (Strutture per l'attività liberoprofessionale). ))**

**((**

**1. Le regioni provvedono, entro il 31 dicembre 2000, alla definizione di un programma di realizzazione di strutture sanitarie per l'attività libero-professionale intramuraria.**

**2. Il Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni, determina, nel limite complessivo di lire 1.800 miliardi, l'ammontare dei fondi di cui all'articolo 20 della richiamata legge n. 67 del 1988, utilizzabili in ciascuna regione per gli interventi di cui al comma 1.**

**3. Fermo restando l'articolo 72, comma 11, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, in caso di ritardo ingiustificato rispetto agli adempimenti fissati dalle regioni per la realizzazione delle nuove strutture e la acquisizione delle nuove attrezzature e di quanto necessario al loro funzionamento, la regione vi provvede tramite commissari ad acta))**

**Art. 15-terdecies**

**(( (Denominazioni) ))**

**((1. I dirigenti del ruolo sanitario assumono, ferme le disposizioni di cui all'articolo 15 e seguenti del decreto legislativo n. 502 del 1992 e successive modificazioni, nonché le disposizioni dei contratti collettivi nazionali di lavoro, le seguenti denominazioni, in relazione alla categoria professionale di appartenenza, all'attività svolta e alla struttura di appartenenza:**
**a) responsabile di struttura complessa: Direttore;**
**b) dirigente responsabile di struttura semplice: responsabile))**

**Art. 15-quaterdecies**

(Osservatorio per l'attività libero-professionale).

1. Con decreto del Ministro della sanità, da adottarsi entro il 10 ottobre 2000, d'intesa con la conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, nel rispetto di quanto disposto dall'articolo 19-quater, è organizzato presso il Ministero della sanità l'Osservatorio per l'attività libero professionale con il compito di acquisire per il tramite delle regioni gli elementi di valutazione ed elaborare, in collaborazione con le regioni, proposte per la predisposizione della relazione da trasmettersi con cadenza annuale al Parlamento su:

a) la riduzione delle liste di attesa in relazione all'attivazione dell'attività libero professionale;

b) le disposizioni regionali, contrattuali e aziendali di attuazione degli istituti normativi concernenti l'attività libero professionale intramuraria;

c) lo stato di attivazione e realizzazione delle strutture e degli spazi destinati all'attività libero professionale intramuraria;

d) il rapporto fra attività istituzionale e attività libero professionale;

e) l'ammontare dei proventi per attività libero professionale, della partecipazione regionale, della quota a favore dell'azienda;

f) le iniziative ed i correttivi necessari per eliminare le disfunzioni ed assicurare il corretto equilibrio fra attività istituzionale e libero professionale. **((43))**

---

AGGIORNAMENTO (43)

Il D.P.R. 28 marzo 2013, n. 44 ha disposto (con l'art. 2, comma 1, lettera i)) che sono trasferite ad un unico organo collegiale, denominato «Comitato tecnico sanitario», le funzioni in atto esercitate dall'Osservatorio nazionale sullo stato di attuazione dei programmi di adeguamento degli ospedali e sul funzionamento dei meccanismi di controllo a livello regionale e aziendale, come previsto dal presente articolo.

**Art. 16**

Formazione

**1.** La formazione medica di cui all'articolo 6, comma 2, implica la partecipazione guidata o diretta alla totalità delle attività mediche, ivi comprese la medicina preventiva, le guardie, l'attività di pronto soccorso, l'attività ambulatoriale **((, la ricerca clinica, la comunicazione al paziente))** e l'attività operatoria per le discipline chirurgiche, nonché la graduale assunzione di compiti assistenziali e l'esecuzione di interventi con autonomia vincolata alle direttive ricevute dal medico responsabile della formazione. La formazione comporta l'assunzione delle responsabilità connesse all'attività svolta. Durante il periodo di formazione è obbligatoria la partecipazione attiva a riunioni periodiche, seminari e corsi teorico-pratici nella disciplina.

**Art. 16-bis**

(Formazione continua)

**1.** Ai sensi del presente decreto, la formazione continua comprende l'aggiornamento professionale e la formazione permanente. l'aggiornamento professionale è l'attività successiva al corso di diploma, laurea, specializzazione, formazione complementare, formazione specifica in medicina generale, diretta ad adeguare per tutto l'arco della vita professionale le conoscenze professionali. La formazione permanente comprende le attività finalizzate a migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali ed i comportamenti degli operatori sanitari al progresso scientifico e tecnologico con l'obiettivo di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza alla assistenza prestata dal Servizio sanitario nazionale. L'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali è realizzato attraverso il conseguimento di appositi crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari, nei quali sia data rilevanza anche alla medicina di genere e all'età pediatrica **((nonché alla comunicazione**

**tra il medico e il paziente))**, e multiprofessionali nonché su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici.

**2.** La formazione continua consiste in attività di qualificazione specifica per i diversi profili professionali, attraverso la partecipazione a corsi, convegni, seminari, organizzati da istituzioni pubbliche o private accreditate ai sensi del presente decreto, nonché soggiorni di studio e la partecipazione a studi clinici controllati e ad attività di ricerca, di sperimentazione e di sviluppo. La formazione continua di cui al comma 1 è sviluppata sia secondo percorsi formativi autogestiti sia, in misura prevalente, in programmi finalizzati agli, obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale e del Piano sanitario regionale nelle forme e secondo le modalità indicate dalla Commissione di cui all'art. 16-ter.

**2-bis.** I laureati in medicina e chirurgia e gli altri operatori delle professioni sanitarie, obbligati ai programmi di formazione continua di cui ai commi 1 e 2, sono esonerati da tale attività formativa limitatamente al periodo di espletamento del mandato parlamentare di senatore o deputato della Repubblica nonché di consigliere regionale.

**Art. 16-ter**

(Commissione nazionale per la formazione continua)

**1.** Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, è nominata una Commissione nazionale per la formazione continua, da rinnovarsi ogni cinque anni.
La Commissione è presieduta dal Ministro della salute ed è composta da quattro vicepresidenti, di cui uno nominato dal Ministro della salute, uno dal Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, uno dalla Conferenza permanente dei Presidenti delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano, uno rappresentato dal Presidente della federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, nonché da 25 membri, di cui due designati dal Ministro della salute, due dal

Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, uno dal Ministro per la funzione pubblica, uno dal Ministro per le pari opportunità, uno dal Ministro per gli affari regionali, sei dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta della Conferenza permanente dei presidenti delle regioni e delle province autonome, due dalla Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, uno dalla Federazione nazionale degli ordini dei farmacisti, uno dalla Federazione nazionale degli ordini dei medici veterinari, uno dalla Federazione nazionale dei collegi infermieri professionali, assistenti sanitari e vigilatrici d'infanzia, uno dalla Federazione nazionale dei collegi delle ostetriche, uno dalle associazioni delle professioni dell'area della riabilitazione di cui all'art. 2 della legge 10 agosto 2000, n. 251, uno dalle associazioni delle professioni dell'area tecnico-sanitaria di cui all'art. 3 della citata legge n. 251 del 2000, uno dalle associazioni delle professioni dell'area della prevenzione di cui all'art. 4 della medesima legge n. 251 del 2000, uno dalla Federazione nazionale degli ordini dei biologi, uno dalla Federazione nazionale degli ordini degli psicologi e uno dalla Federazione nazionale degli ordini dei chimici. Con il medesimo decreto sono disciplinate le modalità di consultazione delle categorie professionali interessate in ordine alle materie di competenza della commissione.

**2.** La Commissione di cui al comma 1 definisce, con programmazione pluriennale, sentita la Conferenza per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano nonché gli Ordini ed i Collegi professionali interessati, gli obiettivi formativi di interesse nazionale, con particolare riferimento alla elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici. La Commissione definisce i crediti formativi che devono essere complessivamente maturati dagli operatori in un determinato arco di tempo, gli indirizzi per la organizzazione dei programmi di formazione predisposti a livello regionale nonché i criteri e gli strumenti per il riconoscimento e la valutazione delle esperienze formative. **((La Commissione, in conformità agli accordi e alle intese sancite in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in relazione alla durata della sperimentazione, individua i crediti formativi da riconoscere ai professionisti sanitari che presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie sono impegnati nella sperimentazione clinica dei medicinali.))** La Commissione definisce altresì i requisiti per l'accreditamento delle società scientifiche, nonché dei

soggetti pubblici e privati che svolgono attività formative e procede alla verifica della sussistenza dei requisiti stessi.

**3.** Le regioni, prevedendo appropriate forme di partecipazione degli ordini e dei collegi professionali, provvedono alla programmazione e alla organizzazione dei programmi regionali per la formazione continua, concorrono alla individuazione degli obiettivi formativi di interesse nazionale di cui al comma 2, elaborano gli obiettivi formativi di specifico interesse regionale, accreditano i progetti di formazione di rilievo regionale secondo i criteri di cui al comma 2.
Le regioni predispongono una relazione annuale sulle attività form- ative svolte, trasmessa alla Commissione nazionale, anche al fine di garantire il monitoraggio dello stato di attuazione dei programmi regionali di formazione continua. (34)

---

AGGIORNAMENTO (34)

La L. 24 dicembre 2007, n. 244 ha disposto (con l'art. 2, comma 360) che "Sono abrogate le disposizioni di cui all'articolo 16-ter del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, incompatibili con i commi da 357 al presente comma".

**Art. 16-quater**

**(( (Incentivazione della formazione continua) ))**

**((**

**1. La partecipazione alle attività di formazione continua costituisce requisito indispensabile per svolgere attività professionale in qualità di dipendente o libero professionista, per conto delle aziende ospedaliere, delle università, delle unità sanitarie locali e delle strutture sanitarie private.**

**2. I contratti collettivi nazionali di lavoro del personale dipendente e convenzionato individuano specifici elementi di penalizzazione, anche di natura economica, per il personale che nel triennio non ha conseguito il minimo di crediti formativi stabilito dalla Commissione nazionale.**

**3. Per le strutture sanitarie private l'adempimento, da parte del personale sanitario dipendente o convenzionato che opera nella struttura, dell'obbligo di partecipazione alla formazione continua e il conseguimento dei crediti nel triennio costituiscono requisito essenziale per ottenere e mantenere l'accreditamento da parte del Servizio sanitario nazionale.**

**))**

**Art. 16-quinquies**

(Formazione manageriale)

**1.** La formazione di cui al presente articolo è requisito necessario per lo svolgimento degli incarichi relativi alle funzioni di direzione sanitaria aziendale e per **((la direzione di strutture complesse))** per le categorie dei medici, odontoiatri, veterinari, farmacisti, biologi, chimici, fisici e psicologi. **((. . .))**, tale formazione si consegue, dopo l'assunzione dell'incarico, con la frequenza e il superamento dei corsi di cui al comma 2.

**2.** Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, previo accordo con il Ministero della sanità ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, organizzano ed attivano, a livello regionale o interregionale, avvalendosi anche, ove necessario, di soggetti pubblici e privati accreditati dalla Commissione di cui all'articolo 16-ter, i corsi per la formazione di cui al comma 1, tenendo anche conto delle discipline di appartenenza.
Lo stesso accordo definisce i criteri in base ai quali l'Istituto superiore di sanità attiva e organizza i corsi per i direttori sanitari e i dirigenti responsabili di struttura complessa dell'area di sanità pubblica che vengono attivati a livello nazionale.

**3.** Con decreto del Ministro della sanità, su proposta della commissione di cui all'articolo 16-ter, sono definiti i criteri per l'attivazione dei corsi di cui al comma 2 con particolare riferimento all'organizzazione e gestione dei servizi sanitari, ai criteri di finanziamento e ai bilanci, alla gestione delle risorse umane e all'organizzazione del lavoro, agli indicatori di qualità dei servizi e delle prestazioni, alla metodologia delle attività didattiche, alla durata dei corsi stessi, nonché alle modalità con cui valutare i risultati ottenuti dai partecipanti.

**4.** Gli oneri connessi ai corsi sono a carico del personale interessato.

**5.** Le disposizioni di cui al presente articolo si applicano al personale dirigente del ruolo sanitario delle unità sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, degli istituti ed enti di cui all'articolo 4, degli istituti zooprofilattici sperimentali. Le disposizioni si applicano, altresì, al personale degli enti e strutture pubbliche indicate all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 10 dicembre 1997, n. 484, al quale sia stata estesa la disciplina sugli incarichi dirigenziali di struttura complessa di cui al presente decreto.

**Art. 16-sexies**

**(( (Strutture del Servizio sanitario nazionale per la formazione) ))**

**((**

**1. Il Ministro della sanità, su proposta della regione o provincia autonoma interessata, individua i presidi ospedalieri, le strutture distrettuali e i dipartimenti in possesso dei requisiti di idoneità stabiliti dalla Commissione di cui all'articolo 16-ter, ai quali riconoscere funzioni di insegnamento ai fini della formazione e dell'aggiornamento del personale sanitario.**

**2. La regione assegna, in via prevalente o esclusiva, a detti ospedali, distretti e dipartimenti le attività formative di competenza regionale ed attribuisce agli stessi la funzione di coordinamento delle attività delle strutture del Servizio sanitario nazionale che collaborano con l'università al fine**

**della formazione degli specializzandi e del personale sanitario infermieristico, tecnico e della riabilitazione.**

**))**

**Art. 17**

**(( (Collegio di direzione). ))**

**((1. Le regioni prevedono l'istituzione, nelle aziende e negli enti del Servizio sanitario regionale, del collegio di direzione, quale organo dell'azienda, individuandone la composizione in modo da garantire la partecipazione di tutte le figure professionali presenti nella azienda o nell'ente e disciplinandone le competenze e i criteri di funzionamento, nonché le relazioni con gli altri organi aziendali. Il collegio di direzione, in particolare, concorre al governo delle attività cliniche, partecipa alla pianificazione delle attività, incluse la ricerca, la didattica, i programmi di formazione e le soluzioni organizzative per l'attuazione dell'attività libero-professionale intramuraria. Nelle aziende ospedaliero universitarie il collegio di direzione partecipa alla pianificazione delle attività di ricerca e didattica nell'ambito di quanto definito dall'università; concorre inoltre allo sviluppo organizzativo e gestionale delle aziende, con particolare riferimento all'individuazione di indicatori di risultato clinico-assistenziale e di efficienza, nonché dei requisiti di appropriatezza e di qualità delle prestazioni. Partecipa altresì alla valutazione interna dei risultati conseguiti in relazione agli obiettivi prefissati ed è consultato obbligatoriamente dal direttore generale su tutte le questioni attinenti al governo delle attività cliniche. Ai componenti del predetto collegio non è corrisposto alcun emolumento, compenso, indennità o rimborso spese))**

**Art. 17-bis**

**(( (Dipartimenti) ))**

**((**

**1. L'organizzazione dipartimentale è il modello ordinario di gestione operativa di tutte le attività delle Aziende sanitarie.**

**2. Il direttore di dipartimento è nominato dal direttore generale fra i dirigenti con incarico di direzione delle strutture complesse aggregate nel dipartimento; il direttore di dipartimento rimane titolare della struttura complessa cui è preposto. La preposizione ai dipartimenti strutturali, sia ospedalieri che territoriali e di prevenzione, comporta l'attribuzione sia di responsabilità professionali in materia clinico-organizzativa e della prevenzione sia di responsabilità di tipo gestionale in ordine alla razionale e corretta programmazione e gestione della risorse assegnate per la realizzazione degli obiettivi attribuiti. A tal fine il direttore di dipartimento predispone annualmente il piano delle attività e dell'utilizzazione delle risorse disponibili, negoziato con la direzione generale nell'ambito della programmazione aziendale. La programmazione delle attività dipartimentali, la loro realizzazione e le funzioni di monitoraggio e di verifica sono assicurate con la partecipazione attiva degli altri dirigenti e degli operatori assegnati al dipartimento.**

**3. La regione disciplina la composizione e le funzioni del Comitato di dipartimento nonché le modalità di partecipazione dello stesso alla individuazione dei direttori di dipartimento.**

**))**

TITOLO VI

NORME FINALI E TRANSITORIE

**Art. 18**

Norme finali e transitorie

**1.** Il Governo, con atto regolamentare, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, adegua la vigente disciplina concorsuale del personale del Servizio sanitario nazionale alle norme contenute nel presente decreto ed alle norme del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni, in quanto applicabili, prevedendo:

a) i requisiti specifici, compresi i limiti di età, per l'ammissione;

b) i titoli valutabili ed i criteri di loro valutazione;

c) le prove di esame;

d) la composizione delle commissioni esaminatrici;

e) le procedure concorsuali;

f) le modalità di nomina dei vincitori;

g) le modalità ed i tempi di utilizzazione delle graduatorie degli idonei.

**2.** Fino alla data di entrata in vigore del decreto di cui al comma 1 e salvo quanto previsto dal decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni, i concorsi continuano ad essere espletati secondo la normativa del decreto del Presidente della Repubblica 20 dicembre 1979, n. 761, e successive modificazioni ed integrazioni ivi compreso l'art. 9 della legge 20 maggio 1985, n. 207.

**2-bis.** In sede di prima applicazione del presente decreto il primo livello dirigenziale è articolato in due fasce economiche nelle quali è inquadrato rispettivamente:

a) il personale della posizione funzionale corrispondente al decimo livello del ruolo sanitario;

b) il personale già ricompreso nella posizione funzionale corrispondente al nono livello del ruolo medesimo il quale mantiene il trattamento economico in godimento.

Il personale di cui alla lettera b) in possesso dell'anzianità di cinque anni nella posizione medesima è inquadrato, a domanda, previo giudizio di idoneità, nella fascia economica superiore in relazione alla disponibilità di posti vacanti in tale fascia. Con regolamento da adottarsi entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, ai sensi dell'art. 17 della

legge 23 agosto 1988, n. 400, dal Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della sanità di concerto con i Ministri del tesoro e per la funzione pubblica, sono determinati i tempi, le procedure e le modalità per lo svolgimento dei giudizi di idoneità. Il personale inquadrato nella posizione funzionale corrispondente all'undicesimo livello del ruolo sanitario è collocato nel secondo livello dirigenziale.

**3.** A decorrere dal 1 gennaio 1994, i concorsi per la posizione funzionale iniziale di ciascun profilo professionale del personale laureato del ruolo sanitario di cui al decreto del Presidente della Repubblica 20 dicembre 1979, n. 761, e successive modificazioni e integrazioni, per i quali non siano iniziate le prove di esame, sono revocati; a decorrere dalla stessa data non possono essere utilizzate le graduatorie esistenti per la copertura dei posti vacanti, salvo che per il conferimento di incarichi temporanei non rinnovabili della durata di otto mesi **((. . .))** per esigenze di carattere straordinario **((, cui non si possa in nessun caso far fronte con il personale esistente all'interno dell'azienda sanitaria))**. In mancanza di graduatorie valide, si applica l'articolo 9, comma 17 e seguenti della legge 20 maggio 1985, n. 207.

**4.** Nelle pubbliche selezioni per titoli, di cui all'art. 4 della legge 5 giugno 1990, n. 135, fermo restando il punteggio massimo previsto per il curriculum formativo e professionale dalle vigenti disposizioni in materia, è attribuito un punteggio ulteriore, di uguale entità massima, per i titoli riguardanti le attività svolte nel settore delle infezioni da HIV. I vincitori delle pubbliche selezioni sono assegnati obbligatoriamente nelle unità di diagnosi e cura delle infezioni da HIV e sono tenuti a permanere nella stessa sede di assegnazione per un periodo non inferiore a cinque anni, con l'esclusione in tale periodo della possibilità di comando o distacco presso altre sedi. Nell'ambito degli interventi previsti dall'art. 1, comma 1, lettera c), della legge 5 giugno 1990, n. 135, le università provvedono all'assunzione del personale medico ed infermieristico ivi contemplato delle corrispondenti qualifiche dell'area tecnico-scientifica e socio-sanitaria, anche sulla base di convenzioni stipulate con le regioni per l'istituzione dei relativi posti.

**5.** Per quanto non previsto dal presente decreto alle unità sanitarie locali e alle aziende ospedaliere si applicano le disposizioni di cui al decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni.

**6.** Il Ministro della sanità, con proprio decreto, disciplina l'impiego nel Servizio sanitario nazionale di sistemi personalizzati di attestazione del diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa, prevedendo a tal fine anche l'adozione di strumenti automatici atti alla individuazione del soggetto ed alla gestione dell'accesso alle prestazioni.

**6-bis.** I concorsi indetti per la copertura di posti nelle posizioni funzionali corrispondenti al decimo livello retributivo ai sensi dell'art. 18, comma 2, secondo periodo, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, abolito dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, sono revocati di diritto, salvo che non siano iniziate le prove di esame alla data di entrata in vigore del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517.

**7.** Restano salve le norme previste dai decreti del Presidente della Repubblica 31 luglio 1980, n. 616, n. 618, e n. 620, con gli adattamenti derivanti dalle disposizioni del presente decreto da effettuarsi con decreto del Ministro della sanità di concerto con il Ministro del tesoro, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome. I rapporti con il personale sanitario per l'assistenza al personale navigante sono disciplinati con regolamento ministeriale in conformità, per la parte compatibile, alle disposizioni di cui all'art. 8 . A decorrere dal 1 gennaio 1995 le entrate e le spese per l'assistenza sanitaria all'estero in base ai regolamenti della Comunità europea e alle convenzioni bilaterali di sicurezza sociale sono imputate, tramite le regioni, ai bilanci delle unità sanitarie locali di residenza degli assistiti. I relativi rapporti finanziari sono definiti in sede di ripartizione del Fondo sanitario nazionale.

**8.** Con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della sanità, vengono estese, nell'ambito della contrattazione, al personale dipendente dal Ministero della sanità attualmente inquadrato nei profili professionali di medico chirurgo, medico veterinario, chimico, farmacista, biologo e psicologo le norme del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, in quanto applicabili.

**9.** L'ufficio di cui all'art. 4, comma 9, della legge 30 dicembre 1991, n. 412, come modificato dall'art. 74 del decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, è trasferito al Ministero della sanità.

**10.** Il Governo emana, entro centottanta giorni dalla pubblicazione del decreto legislativo 7 dicembre

1993, n. 517, un testo unico delle norme sul Servizio sanitario nazionale, coordinando le disposizioni preesistenti con quelle del presente decreto.

**Art. 19**

Competenze delle regioni a statuto speciale e delle prov- ince autononome).

**1.** Le disposizioni del presente decreto costituiscono principi fondamentali ai sensi dell'articolo 117 della Costituzione.

**2.** Per le regioni a statuto speciale e per le province autonome di Trento e di Bolzano le disposizioni di cui all'art. 1, commi 1 e 4, all'art. 6, commi 1 e 2, agli articoli 10, 11, 12 e 13, all'art. 14, comma 1, e agli articoli 15, 16, 17 e 18, sono altresì norme fondamentali di riforma economico-sociale della Repubblica. (6)

**((2-bis. Non costituiscono principi fondamentali, ai sensi dell'articolo 117 della Costituzione, le materie di cui agli articoli 4, comma 1-bis, e 9-bis.))**

---

AGGIORNAMENTO (6)

La Corte Costituzionale, con sentenza 19-27 luglio 1994, n. 354 (in G.U. 1a s.s. 3/8/1994, n. 32) ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale dell'art. 19, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come sostituito dall'art. 20 del decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517, nella parte in cui qualifica come norme fondamentali di riforma economico- sociale della Repubblica le disposizioni ivi indicate, e non solo i principi da esse desumibili."

**Art. 19-bis**

**(( (Commissione nazionale per l'accreditamento e la qualità dei servizi sanitari) ))**

**((**

**1. È istituita, presso l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, la Commissione nazionale per l'accreditamento e la qualità dei servizi sanitari. Con regolamento adottato su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'articolo 17, comma 1, della legge 23 agosto 1988, n. 400, sono disciplinate le modalità di organizzazione e funzionamento della Commissione, composta da dieci esperti di riconosciuta competenza a livello nazionale in materia di organizzazione e programmazione dei servizi, economia, edilizia e sicurezza nel settore della sanità.**

**2. La Commissione, in coerenza con gli obiettivi indicati dal Piano sanitario nazionale e avvalendosi del supporto tecnico dell'Agenzia per i servizi, sanitari regionali, svolge i seguenti compiti:**

**a) definisce i requisiti in base ai quali le regioni individuano i soggetti abilitati alla verifica del possesso dei requisiti per l'accreditamento delle strutture pubbliche e private di cui all'art. 8-quater, comma 5;**

**b) valuta l'attuazione del modello di accreditamento per le strutture pubbliche e per le strutture private;**

**c) esamina i risultati delle attività di monitoraggio di cui al comma 3 e trasmette annualmente al Ministro della sanità e alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano una relazione sull'attività svolta.**

**3. Le regioni individuano le modalità e gli strumenti per la verifica della attuazione del modello di accreditamento, trasmettendo annualmente alla Commissione nazionale i risultati della attività di monitoraggio condotta sullo stato di attuazione delle procedure di accreditamento.**

**))**

**Art. 19-ter**

**(( (Federalismo sanitario, patto di stabilità e interventi a garanzia della coesione e dell'efficienza del Servizio sanitario nazionale) ))**

**((**

**1. Anche sulla base degli indicatori e dei dati definiti ai sensi dell'articolo 28, comma 10, della legge 23 dicembre 1998, n.448, il Ministro della sanità, sentita l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, determina i valori di riferimento relativi alla utilizzazione dei servizi, ai costi e alla qualità dell'assistenza anche in relazione alle indicazioni della programmazione nazionale e con comparazioni a livello comunitario relativamente ai livelli di assistenza sanitaria, alle articolazioni per aree di offerta e ai parametri per la valutazione dell'efficienza, dell'economicità e della funzionalità della gestione dei servizi sanitari, segnalando alle regioni gli eventuali scostamenti osservati.**

**2. Le regioni, anche avvalendosi del supporto tecnico dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, procedono ad una ricognizione delle cause di tali scostamenti ed elaborano programmi operativi di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento dei Servizi sanitari regionali, di durata non superiore al triennio.**

**3. Il Ministro della sanità e la regione interessata stipulano una convenzione redatta sulla, base di uno schema tipo approvato dal Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, avente ad oggetto le misure di sostegno al programma operativo di cui al comma 2, i cui eventuali oneri sono posti a carico della quota parte del Fondo sanitario nazionale destinata al perseguimento degli obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34-bis, della legge 23 dicembre 1996, n. 662.**

**La convenzione:**

**a) stabilisce le modalità per l'erogazione dei finanziamenti per l'attuazione dei programmi operativi secondo stati di avanzamento;**

**b) definisce adeguate forme di monitoraggio degli obiettivi intermedi per ogni stato di**

**avanzamento e le modalità della loro verifica da parte dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali;**

**c) individua forme di penalizzazione e di graduale e progressiva riduzione o dilazione dei finanziamenti per le regioni che non rispettino gli impegni convenzionalmente assunti per il raggiungimento degli obiettivi previsti nei programmi concordati;**

**d) disciplina, nei casi di inerzia regionale nell'adozione nell'attuazione dei programmi concordati, le ipotesi e le forme di intervento del Consiglio dei ministri secondo le procedure e le garanzie di cui all'articolo 2, comma 2-octies.**

**))**

**Art. 19-quater**

**(( (Organismi e commissioni) ))**

**((**

**1. Gli organismi e le commissioni previsti nel presente decreto si avvalgono, per il loro funzionamento, delle strutture e del personale delle amministrazioni presso cui operano, senza ulteriori oneri per la finanza pubblica.**

**))**

**Art. 19-quinquies**

**(( (Relazione sugli effetti finanziari)**

**1. Il Ministro della sanità riferisce annualmente alle Camere sull'andamento della spesa sanitaria, con particolare riferimento agli effetti finanziari, in termini di maggiori spese e di maggiori**

**economie, delle misure disciplinate dal presente decreto))**

**Art. 19-sexies**

**(( (Attuazione di programmi di rilievo e applicazioni nazionale o interregionale). ))**

**((**

**1. Nei casi di accertate e gravi inadempienze nella realizzazione degli obiettivi previsti in atti di programmazione aventi rilievo e applicazione nazionale o interregionale, adottati con le procedure dell'intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e di Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, il Ministro della sanità ne dà adeguata informativa alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano; indi, sentite la regione interessata e l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, fissa un congruo termine per provvedere; decorso tale termine, il Ministro della sanità, sentito il parere della medesima Agenzia e previa consultazione con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, propone al Consiglio dei Ministri l'intervento sostitutivo, anche sotto forma di nomina di un commissario ad acta.**
**Quando la realizzazione degli obiettivi comporta l'apprestamento di programmi operativi di riqualificazione e potenziamento del Servizio sanitario regionale, l'eventuale potere sostitutivo può essere esercitato solo dopo che sia stata esperita invano la procedura di cui all'articolo 19-ter, commi 2 e 3.**

**))**

**Art. 20**

Entrata in vigore

**1.** Le disposizioni del presente decreto entrano in vigore a decorrere dal 1 gennaio 1993.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 30 dicembre 1992

SCALFARO

AMATO, Presidente del Consiglio dei Ministri

DE LORENZO, Ministro della sanità

BARUCCI, Ministro del tesoro

Visto, il Guardasigilli: MARTELLI

NORMATTIVA
IL PORTALE DELLA LEGGE VIGENTE

# DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007 , n. 191

Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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.

Vigente al : 8-9-2026

## Capo I

## Disposizioni generali

### IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 21 dicembre 1999, n. 526, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1999;

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

Vista la legge 25 gennaio 2006, n. 29, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 2005, ed in particolare l'articolo 1, commi 1 e 3, e l'allegato A;

Vista la legge 1° aprile 1999, n. 91, recante disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica in data 14 gennaio 1997, recante approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 42 del 20 febbraio 1997;

Visto il decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri in data 1° settembre 2000, recante approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 274 del 23 novembre 2000;

Visto l'accordo 21 marzo 2002 tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, concernente linee guida per le attività di coordinamento per il reperimento di organi e di tessuti in ambito nazionale ai fini di trapianto;

Visto l'accordo 21 marzo 2002 tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, concernente linee guida per il prelievo, la conservazione e l'utilizzo di tessuto muscolo-scheletrico;

Visto il decreto del Ministro della salute in data 2 dicembre 2004, recante modalità per il rilascio delle autorizzazioni all'esportazione o all'importazione di organi e tessuti, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 27 del 3 febbraio 2005;

Visto l'accordo 23 settembre 2004 tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto, in

attuazione dell'articolo 15, comma 1, della legge 1° aprile 1999, n. 91, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 248 del 21 ottobre 2007;

Visto l'accordo 10 luglio 2003 tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 227 del 30 settembre 2007;

Visto il decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti, e successive modificazioni;

Vista la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 luglio 2007;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 20 settembre 2007;

Acquisiti i pareri delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 23 ottobre 2007;

Sulla proposta del Ministro per le politiche europee e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e per gli affari regionali e le autonomie locali;

**Emana**

il seguente decreto legislativo:

**Art. 1**

Obiettivi

**1.** Il presente decreto stabilisce norme di qualità e di sicurezza per i tessuti e le cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo, al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana.

**Art. 2**

Ambito di applicazione

**1.** Il presente decreto si applica alla donazione, all'approvvigionamento, al controllo, alla lavorazione, alla conservazione, allo stoccaggio e alla distribuzione di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo, nonché ai prodotti fabbricati derivati da tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo. Qualora tali prodotti fabbricati siano disciplinati da altre norme di derivazione europea, il presente decreto si applica soltanto alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo degli stessi.

**2.** Le disposizioni di cui al presente decreto legislativo si applicano anche alla donazione, alla raccolta, al controllo, alla conservazione di cellule staminali emopoietiche, ferme restando le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali.

**3.** Alle cellule riproduttive, ai tessuti e alle cellule fetali e alle cellule staminali embrionali, si applicano le disposizioni vigenti in materia. Per la conservazione si applicano le disposizioni di cui al presente decreto in quanto compatibili.

**4.** Il presente decreto non si applica a:

a) tessuti e cellule utilizzati per un trapianto autologo nell'ambito dello stesso intervento chirurgico;

b) sangue e suoi componenti secondo la definizione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, e

successive modificazioni;

c) organi o parti di organi, qualora la loro funzione sia quella di essere utilizzati per lo stesso scopo dell'organo intero nel corpo umano.

**Art. 3**

Definizioni

**1.** Ai fini del presente decreto si intende per:

a) «cellule»: le cellule umane singole o un insieme di cellule umane non collegate da alcuna forma di tessuto connettivo;

b) «tessuto»: tutte le parti costituenti del corpo umano formate da cellule;

c) «donatore»: qualsiasi fonte umana, vivente o deceduta, di cellule o tessuti umani;

d) «donazione»: l'atto di donare tessuti o cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo;

e) «organo»: una parte differenziata e vitale del corpo umano, formata da diversi tessuti, che mantiene la propria struttura, vascolarizzazione e capacità di sviluppare funzioni fisiologiche con un sensibile livello di autonomia;

f) «approvvigionamento»: il processo che rende disponibile il tessuto o le cellule;

g) «lavorazione»: tutte le operazioni connesse con la preparazione, la manipolazione, la conservazione e l'imballaggio dei tessuti o delle cellule destinati ad applicazioni sull'uomo;

h) «conservazione»: l'uso di agenti chimici, alterazioni delle condizioni ambientali o altri mezzi impiegati durante la lavorazione per impedire o ritardare il deterioramento biologico o fisico di cellule o tessuti;

i) «quarantena»: lo stato dei tessuti o cellule prelevati, o di un tessuto isolato fisicamente o tramite altri mezzi appropriati, in attesa di una decisione sulla loro accettazione o sul loro rifiuto;

l) «stoccaggio»: il mantenimento del prodotto in condizioni adeguate e controllate fino alla sua distribuzione;

m) «distribuzione»: il trasporto e la consegna di tessuti o cellule destinati ad applicazioni sull'uomo;

n) «applicazione sull'uomo»: l'uso di tessuti o cellule su o in un ricevente umano, nonché le applicazioni extra-corporee;

o) «evento avverso grave»: qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule, che possa provocare la trasmissione di malattie trasmissibili, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia;

p) «reazione avversa grave»: una risposta non voluta nel donatore o nel ricevente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione sull'uomo di tessuti o cellule, che provochi la morte, metta in pericolo la vita o produca invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia;

q) «istituto dei tessuti»: una banca dei tessuti, come prevista dalla legge 1° aprile 1999, n. 91, o una unità di un ospedale pubblico, o un settore di un servizio trasfusionale come previsto dal decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, o una struttura sanitaria senza fini di lucro, in cui si effettuano attività di lavorazione, conservazione, stoccaggio o distribuzione di tessuti e cellule umani, o una struttura sanitaria autorizzata ai sensi della legge 19 febbraio 2004, n. 40, per le attività compatibili con la legge medesima. Fatte salve le competenze delle regioni e province autonome in materia di autorizzazione al funzionamento degli istituti, il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, di seguito denominate: «province autonome», mediante accordo in Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, emanano le linee guida per l'accreditamento delle attività di tali istituti, conformemente alla normativa vigente in materia, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale trapianti, dal Centro nazionale sangue e dall'Istituto superiore di Sanità secondo i rispettivi ambiti di competenza. L'Istituto dei tessuti può inoltre essere incaricato dell'approvvigionamento o del controllo, comprendente anche l'esecuzione degli esami analitici, dei tessuti e delle cellule;

s) «uso allogenico»: cellule o tessuti prelevati da una persona ed applicati ad un'altra;

t) «uso autologo»: cellule o tessuti prelevati da una persona ed applicati sulla stessa persona.

**Art. 4**

Attuazione

**1.** Il Ministero della salute e le regioni e le province autonome sono le autorità responsabili competenti per l'attuazione dei requisiti di cui al presente decreto.

Capo II

Obblighi delle autorità competenti

**Art. 5**

Vigilanza sull'approvvigionamento dei tessuti e delle cellule umani

**1.** L'approvvigionamento e il controllo dei tessuti e delle cellule sono effettuati da personale in possesso dei requisiti richiesti dalla normativa vigente e che abbia formazione ed esperienza adeguate e si svolgono secondo modalità a tale fine autorizzate dalle regioni e dalle province autonome.

**2.** Con decreto del Ministro della salute, previa intesa con le regioni e le province autonome, sono impartite le disposizioni per assicurare che l'approvvigionamento dei tessuti e delle cellule sia attuato nel rispetto della normativa vigente nel settore e in coerenza ai requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettere b), e) e f). I controlli, compresi gli esami analitici, richiesti per i donatori sono effettuati dalle strutture a tali fini specificamente individuate, autorizzate e accreditate secondo le modalità previste dalle regioni o dalle province autonome.

**Art. 6**

Autorizzazione e accreditamento degli istituti dei tessuti
e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule

**1.** Con accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti e le linee-guida per l'accreditamento, sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal CNT, dal CNS e dalla Conferenza dei Presidenti delle regioni e delle province autonome, per le rispettive competenze.

**2.** Ai sensi della normativa vigente e del presente decreto, gli istituti dei tessuti in cui si svolgono attività di controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio o distribuzione di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo sono autorizzati e accreditati dalle regioni e dalle province autonome, ai fini dello svolgimento di tali attività.

**3.** La regione o la provincia autonoma, previo accertamento della conformità dell'istituto dei tessuti ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dal presente decreto, con particolare riferimento all'articolo 28, comma 1, lettera a), lo autorizza e lo accredita, ed indica le attività di cui è consentito l'esercizio, prevedendone le condizioni. La regione o la provincia autonoma autorizza ed accredita le attività relative ai procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule, che l'istituto dei tessuti può svolgere nel rispetto della normativa vigente nel settore e dei requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera g). Gli accordi previsti all'articolo 24, conclusi fra un istituto dei tessuti e terzi sono esaminati nell'ambito di tale procedura.

**4.** L'istituto dei tessuti non apporta modifiche sostanziali alle proprie attività senza il rilascio della preventiva autorizzazione da parte della regione o della provincia autonoma interessata.

**5.** La regione o la provincia autonoma competente può sospendere o revocare l'autorizzazione e l'accreditamento di un istituto dei tessuti o di un procedimento di preparazione dei tessuti e delle cellule qualora l'ispezione o le misure di controllo attuate dimostrino che tale istituto o procedimento non soddisfano i requisiti previsti.

**6.** Con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono individuati, nel rispetto dei

requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera i), i tessuti e le cellule specifici che possono essere distribuiti direttamente per il trapianto immediato al ricevente, a condizione che il fornitore abbia ottenuto per tale attività l'autorizzazione e l'accreditamento da parte delle regioni o delle province autonome competenti.

**Art. 7**

Ispezioni e misure di controllo

**1.** La regione o la provincia autonoma organizza ispezioni e adeguate misure di controllo presso gli istituti dei tessuti, avvalendosi per gli specifici ambiti di competenza del supporto del CNT o del CNS, per verificarne la rispondenza ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dal presente decreto.

**2.** La regione o la provincia autonoma assicura, inoltre, l'adozione di appropriate misure di controllo per quanto riguarda l'approvvigionamento di tessuti e cellule umani.

**3.** Le ispezioni e le misure di controllo, di cui ai commi 1 e 2, sono attuate a intervalli di tempo regolari e comunque non superiori a due anni.

**4.** Tali ispezioni e misure di controllo sono effettuate da personale incaricato che ha il potere di:

a) ispezionare gli istituti dei tessuti e le strutture dei terzi indicati all'articolo 24;

b) valutare e verificare le procedure e le attività svolte negli istituti dei tessuti, nonché nelle strutture dei terzi sopraindicati;

c) esaminare qualsiasi documento o altre registrazioni connessi a quanto richiesto dalla normativa vigente e dal presente decreto.

**5.** 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 stabiliti, anche in conformità alle indicazioni fornite dagli organismi europei, i criteri relativi allo svolgimento delle ispezioni e delle misure di controllo, e quelli inerenti alla formazione ed alla qualificazione del personale interessato, al fine di raggiungere livelli

omogenei di competenza e rendimento.

**6.** La regione o la provincia autonoma organizza ispezioni ed attua misure di controllo adeguate in caso di reazioni o eventi avversi gravi, avvalendosi per gli specifici ambiti di competenza del supporto del CNT o del CNS. In tale caso sono inoltre organizzate ispezioni e attuate misure di controllo su richiesta debitamente motivata da parte delle autorità competenti di un altro Stato membro.

**7.** 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 stabiliti modalità e tempi per corrispondere alla richiesta della Commissione europea o di un altro Stato dell'Unione europea in ordine ai risultati delle ispezioni e delle misure di controllo attuate in relazione ai disposti del presente decreto.

**Art. 8**

Tracciabilità

**1.** Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sono fissate le disposizioni necessarie a garantire per tutti i tessuti e le cellule prelevati, lavorati, stoccati o distribuiti sul territorio nazionale la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa.
Tale tracciabilità riguarda anche le informazioni concernenti prodotti e materiali che entrano in contatto con i medesimi tessuti e cellule.

**2.** Con il medesimo decreto di cui al comma 1 è istituito un sistema di individuazione dei donatori, che assegna un codice unico a ciascuna donazione e a ciascuno dei prodotti da essa derivati.

**3.** Tutti i tessuti e le cellule sono resi identificabili tramite un'etichetta contenente le informazioni o i riferimenti che ne consentono il collegamento con le fasi di cui all'articolo 28, comma 1, lettere f) e h).

**4.** Gli istituti dei tessuti conservano i dati necessari ad assicurare la tracciabilità in tutte le fasi. I dati richiesti ai fini della completa tracciabilità sono conservati per un periodo minimo di trenta anni dopo

l'uso clinico. L'archiviazione dei dati può avvenire anche in forma elettronica.

**5.** Con il decreto di cui al comma 1 sono anche fissati, nel rispetto della normativa vigente e delle indicazioni formulate in sede europea, i requisiti di tracciabilità per tessuti e cellule, così come per prodotti e materiali che entrano in contatto con i predetti tessuti e cellule e che possono influenzarne qualità e sicurezza.

**6.** Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, è data attuazione alle procedure volte a garantire la tracciabilità a livello comunitario, formulate in sede europea.

**Art. 9**

Importazione ed esportazione di tessuti e cellule umani

**1.** Con decreto del Ministro della salute, adottato di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono individuate tutte le misure necessarie per garantire che ogni importazione di tessuti e cellule da Paesi terzi sia effettuata da istituti dei tessuti accreditati o designati o autorizzati o titolari di licenza, ai fini dello svolgimento delle proprie attività e che i tessuti e le cellule importati siano rintracciabili dal donatore al ricevente e viceversa, come previsto dall'articolo 8. Gli istituti dei tessuti che ricevono tali importazioni da Paesi terzi ne assicurano la conformità a norme di qualità e sicurezza equivalenti a quelle fissate dalla normativa vigente e dal presente decreto.

**2.** Con il decreto di cui al comma 1 sono fissate, altresì, tutte le misure necessarie per garantire che ogni esportazione di tessuti e cellule verso Paesi terzi sia effettuata da istituti dei tessuti autorizzati e accreditati, e che la stessa sia conforme ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dal presente decreto.

**3.** Il succitato decreto regola anche:

a) l'importazione e l'esportazione di tessuti e cellule specifici, di cui all'articolo 6, comma 6;

b) l'importazione o l'esportazione di tessuti e cellule specifici, di cui all'articolo 6, comma 6, in caso di emergenza;

c) l'adozione di tutte le misure necessarie per assicurare che le importazioni e le esportazioni dei tessuti e cellule di cui alle lettere a) e b) siano conformi a norme di qualità e di sicurezza equivalenti a quelle fissate dalla normativa vigente e dal presente decreto.

**4.** Con apposito decreto del Ministro della salute sono recepite le procedure, stabilite in sede europea, volte alla verifica del rispetto delle norme di qualità e di sicurezza equivalenti.

**Art. 10**

Registro degli istituti dei tessuti e obbligo di presentare relazioni

**1.** Gli istituti dei tessuti istituiscono e conservano un registro delle loro attività, nel quale sono riportati anche i tipi e le quantità di tessuti e/o di cellule prelevati, controllati, conservati, lavorati, stoccati e distribuiti o altrimenti utilizzati, e l'origine e la destinazione dei tessuti e delle cellule destinati ad applicazioni sull'uomo, in conformità alle norme vigenti e ai disposti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera f). Gli istituti dei tessuti presentano, alle regioni o alle province autonome e al CNT, al CNS e all'Istituto superiore di sanità (ISS), secondo le rispettive competenze, una relazione annuale sulle attività svolte, accessibile al pubblico.

**2.** Le regioni e le province autonome istituiscono e aggiornano un registro degli istituti dei tessuti, accessibile al pubblico, nel quale sono specificate le attività per le quali ciascun istituto è stato autorizzato e accreditato.

**3.** Presso il CNT o il CNS o l'ISS, in relazione alle rispettive competenze, è istituito ed aggiornato un registro nazionale degli istituti dei tessuti in cui sono specificate le attività per le quali ciascun istituto

è stato autorizzato e accreditato.

3. A livello europeo è istituita la rete dei registri nazionali degli istituti dei tessuti.

**Art. 11**

Notifica di eventi e reazioni avversi gravi

**1.** Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, viene definito un sistema atto a notificare, controllare, registrare e trasmettere le informazioni riguardanti eventi e reazioni avversi gravi che possono influire sulla qualità e la sicurezza di tessuti e cellule e che possono essere connessi all'approvvigionamento, al controllo, alla lavorazione, allo stoccaggio e alla distribuzione dei tessuti e delle cellule, nonché qualsiasi altra reazione avversa grave, inclusa la cessazione della funzione desiderata del tessuto valutata mediante follow up, osservata nel corso o a seguito dell'applicazione clinica, che possa essere in rapporto con la qualità e la sicurezza dei tessuti e delle cellule.

**2.** Il medico o la struttura sanitaria che utilizza tessuti e cellule umani, disciplinati dalla normativa vigente e dal presente decreto, comunica ogni informazione pertinente a tale utilizzo agli istituti coinvolti nella donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione, stoccaggio e distribuzione dei medesimi tessuti e cellule umani, per facilitare la tracciabilità e garantire il controllo della qualità e della sicurezza.

**3.** La persona responsabile dell'istituto dei tessuti, così come definita dall'articolo 17, garantisce che la regione o la provincia autonoma e il CNT o il CNS, per gli specifici ambiti di competenza, siano informati degli eventi o reazioni avversi gravi di cui al comma 1, e che ricevano una relazione analitica delle relative cause e conseguenze.

**4.** La procedura di notifica di eventi e reazioni avversi gravi è stabilita, in base alle indicazioni formulate in sede europea, con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal

Ministro della salute.

**5.** Ciascun istituto dei tessuti stabilisce una procedura accurata, rapida e verificabile per ritirare dalla distribuzione qualsiasi prodotto che possa essere connesso a eventi o reazioni avverse.

Capo III

Selezione e valutazione dei donatori

**Art. 12**

Principi della donazione di tessuti e cellule

**1.** La donazione di tessuti e cellule è volontaria e gratuita.

**2.** Il Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome e con il CNT o il CNS, secondo le rispettive competenze, presenta alla Commissione europea relazioni in ordine alle iniziative intraprese in tale senso anteriormente al 30 giugno 2008 e in seguito ogni tre anni.

**3.** Il Ministero della salute, le regioni e le province autonome, il CNT o il CNS, in collaborazione con le rispettive associazioni e federazioni dei donatori volontari adottano, nei limiti degli ordinari stanziamenti di bilancio, tutte le misure necessarie per assicurare che le attività di promozione e pubblicità a favore della donazione di tessuti e cellule umani siano conformi agli orientamenti e alle disposizioni legislative vigenti.

**Art. 13**

Consenso ed espressione di volontà

**1.** L'approvvigionamento di tessuti o cellule umani è consentito solo se sono soddisfatti tutti i requisiti previsti dalla normativa vigente in ordine al consenso informato o all'espressione di volontà o all'autorizzazione alla donazione.

**2.** Con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono fissate le misure necessarie per garantire che i donatori, i loro congiunti o le persone che danno l'autorizzazione per conto dei donatori, ricevano, oltre a tutte le informazioni previste dalle norme vigenti, anche quelle di cui all'allegato al presente decreto.

**Art. 14**

Protezione dei dati e tutela della riservatezza

**1.** Tutti i dati, comprese le informazioni genetiche, raccolti ai sensi delle disposizioni vigenti e del presente decreto ed ai quali abbiano accesso terzi, sono resi anonimi in modo tale che né il donatore né il ricevente siano identificabili.

**2.** A tale fine è garantito che:

a) siano adottate misure di protezione dei dati e misure di tutela volte ad evitare aggiunte, soppressioni o modifiche dei dati non autorizzate negli archivi riguardanti i donatori o nei registri dei donatori esclusi, o qualunque trasferimento di informazioni;

b) siano istituite procedure volte a risolvere le divergenze tra i dati;

c) non avvenga alcuna divulgazione non autorizzata di tali informazioni, garantendo nel contempo la tracciabilità delle donazioni.

**3.** Nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia, l'identità del o dei riceventi non è rivelata al donatore o alla sua famiglia e viceversa.

**Art. 15**

Selezione, valutazione e approvvigionamento

**1.** Le attività connesse all'approvvigionamento dei tessuti sono effettuate in modo da assicurare che la valutazione e la selezione del donatore si svolgano nel rispetto delle disposizioni vigenti e di quanto previsto dall'articolo 28, comma 1, lettere d) ed e), e che i tessuti e le cellule siano prelevati, confezionati e trasportati in conformità alla normativa vigente e ai disposti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera f).

**2.** In caso di donazione autologa, i criteri di adeguatezza sono stabiliti conformemente ai requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera d).

**3.** I risultati delle procedure di valutazione e controllo del donatore sono documentati e qualsiasi risultato anomalo significativo è comunicato al medesimo ai sensi della normativa vigente e dell'allegato 1 al presente decreto.

**4.** La persona responsabile dell'istituto dei tessuti garantisce che tutte le attività connesse con l'approvvigionamento dei tessuti si svolgano nel rispetto della normativa vigente e dei disposti dell'articolo 28, comma 1, lettera f).

Capo IV

Disposizioni relative alla qualità e sicurezza dei tessuti e delle cellule

**Art. 16**

Gestione della qualità

**1.** Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sono individuate tutte le misure

perché ciascun istituto dei tessuti istituisca e aggiorni un sistema di qualità, fondato sui principi di buona prassi.

**2.** Con provvedimento analogo sono recepite le norme e le specifiche comunitarie di cui all'articolo 28, comma 1, lettera c), per le attività relative al sistema di qualità.

**3.** Gli istituti dei tessuti adottano tutte le misure necessarie per assicurare che il sistema di qualità comprenda almeno la seguente documentazione:

a) procedure operative standard;

b) linee-guida;

c) manuali di formazione e di riferimento;

d) moduli per le relazioni;

e) dati relativi ai donatori;

f) informazioni sulla destinazione finale dei tessuti o delle cellule.

**4.** Gli istituti dei tessuti assicurano la disponibilità della documentazione di cui al comma 3 nel momento dell'ispezione da parte dell'autorità competente o delle autorità competenti, ai sensi dell'articolo 7.

**5.** Gli istituti dei tessuti conservano i dati necessari per garantire la tracciabilità come previsto dall'articolo 8.

## Art. 17

Persona responsabile

**1.** L'Ente titolare dell'autorizzazione e accreditamento, in funzione delle attività svolte dall'istituto dei tessuti, ne designa il responsabile che soddisfa almeno le seguenti condizioni:

a) possesso del diploma di laurea in medicina e chirurgia o in scienze biologiche; nel caso in cui la persona responsabile sia un biologo, gli deve essere comunque assicurata la possibilità di avvalersi di

una professionalità medica per gli aspetti di competenza;

b) esperienza pratica di almeno due anni nei settori pertinenti.

**2.** La persona designata ai sensi del comma 1 ha le seguenti responsabilità:

a) garantire che i tessuti e le cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo, nell'ambito dell'istituto di cui è responsabile, siano prelevati, controllati, lavorati, stoccati e distribuiti ai sensi delle disposizioni vigenti e del presente decreto;

b) fornire alla regione o alla provincia autonoma le informazioni richieste ai sensi dell'articolo 6;

c) attuare, relativamente alle attività svolte, le disposizioni previste agli articoli 7, 10, 11, 15, 16 ed agli articoli da 18 a 24.

**3.** L'Ente titolare dell'autorizzazione e accreditamento comunica alla regione o alla provincia autonoma il nome della persona responsabile dell'istituto dei tessuti. Qualora la persona responsabile debba essere temporaneamente o permanentemente sostituita, il sopraindicato Ente comunica alla regione o alla provincia autonoma il nome del nuovo responsabile e la data di assunzione delle funzioni.

**Art. 18**

Personale

**1.** Il personale degli istituti dei tessuti che interviene direttamente nelle attività connesse con l'approvvigionamento, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule possiede le qualifiche necessarie secondo la normativa vigente per svolgere tali funzioni e riceve adeguata formazione professionale, in conformità anche ai disposti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera c).

**Art. 19**

Ricevimento dei tessuti e delle cellule

**1.** Gli istituti dei tessuti garantiscono che tutte le donazioni di tessuti e cellule umani siano stati sottoposti ai controlli previsti dalla normativa vigente e alle disposizioni di cui all'articolo 28, comma 1, lettera e), e che la selezione e l'accettazione dei tessuti e delle cellule siano risultate conformi alle disposizioni vigenti e a quelle di cui all'articolo 28, comma 1, lettera f).

**2.** Gli istituti dei tessuti garantiscono la conformità dei tessuti e delle cellule umani e della documentazione relativa, alle norme vigenti e alle disposizioni di cui all'articolo 28, comma 1, lettera f).

**3.** Gli istituti dei tessuti verificano e registrano la conformità delle condizioni di confezionamento dei tessuti e delle cellule umani ricevuti alle norme vigenti e ai requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera f). I tessuti e le cellule non conformi a tali disposizioni sono scartati.

**4.** L'accettazione o il rifiuto dei tessuti o delle cellule ricevuti sono documentati.

**5.** Gli istituti dei tessuti garantiscono la corretta e costante identificazione dei tessuti e delle cellule umani. Ad ogni consegna o partenza di tessuti o cellule è attribuito un codice d'identificazione, ai sensi dell'articolo 8.

**6.** I tessuti e le cellule sono tenuti in quarantena sino al soddisfacimento dei requisiti relativi al controllo e all'informazione del donatore, ai sensi dell'articolo 15.

**Art. 20**

Lavorazione dei tessuti e delle cellule

**1.** Gli istituti dei tessuti includono nelle proprie procedure operative standard ogni processo di lavorazione che incida sulla qualità e la sicurezza ed assicurano che tali processi si svolgano in condizioni controllate. Gli istituti dei tessuti assicurano che il materiale utilizzato, l'ambiente di lavoro,

nonché l'organizzazione, la convalida e le condizioni di controllo dei processi siano conformi alle disposizioni vigenti e ai requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera h).

**2.** Qualunque modifica dei processi utilizzati nella preparazione dei tessuti e delle cellule è resa parimenti conforme ai criteri indicati al comma 1.

**3.** Nelle proprie procedure operative standard gli istituti dei tessuti adottano speciali disposizioni per la manipolazione dei tessuti e delle cellule da scartare, al fine di impedire la contaminazione di altri tessuti o cellule, dell'ambiente in cui avviene la lavorazione o del personale.

**Art. 21**

Condizioni di stoccaggio dei tessuti e delle cellule

**1.** Gli istituti dei tessuti garantiscono che tutti i procedimenti connessi con lo stoccaggio di tessuti e cellule siano documentati dalle procedure operative standard e che le condizioni di stoccaggio siano conformi alla normativa vigente e ai requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera h).

**2.** Gli istituti dei tessuti garantiscono lo svolgimento di tutti i processi di stoccaggio in condizioni controllate.

**3.** Gli istituti dei tessuti istituiscono ed attuano procedure per il controllo dei reparti di confezionamento e stoccaggio, al fine di prevenire qualunque evento che possa compromettere la funzione o l'integrità dei tessuti e delle cellule.

**4.** I tessuti e le cellule lavorati non sono distribuiti fino a quando i requisiti previsti dalla normativa vigente e dal presente decreto non sono stati soddisfatti.

**5.** 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 stabilite le indicazioni per gli accordi e le procedure che gli istituti dei tessuti, in caso di cessazione dell'attività per qualsivoglia ragione, pongono in atto per garantire che i tessuti e le cellule stoccati, in conformità al consenso informato o l'espressione di

volontà o l'autorizzazione alla donazione acquisiti, siano trasferiti ad altro istituto o istituti dei tessuti autorizzati e accreditati ai sensi dell'articolo 6.

**Art. 22**

Etichettatura, documentazione e confezionamento

**1.** Gli istituti dei tessuti garantiscono la conformità dell'etichettatura, della documentazione e del confezionamento ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dall'articolo 28, comma 1, lettera f).

**Art. 23**

Trasporto e distribuzione

**1.** Gli istituti dei tessuti garantiscono la qualità dei tessuti e delle cellule durante la distribuzione, che avviene nel rispetto delle condizioni previste dalle norme vigenti e dei requisiti di cui all'articolo 28, comma 1, lettera h).

**Art. 24**

Rapporti fra istituti dei tessuti e terzi

**1.** Gli istituti dei tessuti, previa autorizzazione della regione o provincia autonoma, concludono accordi scritti con terzi, ogniqualvolta vi sia un intervento esterno e tale attività influisca sulla qualità e la

sicurezza dei tessuti e delle cellule lavorati, in particolare nei seguenti casi:

a) qualora l'istituto dei tessuti affidi a terzi una fase della lavorazione dei tessuti o delle cellule;

b) qualora i terzi forniscano beni e servizi incidenti sulla garanzia di qualità e di sicurezza dei tessuti o cellule, inclusa la loro distribuzione;

c) qualora un istituto dei tessuti distribuisca tessuti o cellule lavorati da terzi.

**2.** Ove i terzi intervengano in una fase della lavorazione dei tessuti e delle cellule, preliminarmente alla stipula dell'accordo, sono sottoposti, da parte del CNT o del CNS, secondo le specifiche competenze, alla verifica del possesso dei requisiti prescritti dalla normativa vigente e dal presente decreto per lo svolgimento della specifica attività. Alla verifica del possesso dei requisiti segue il rilascio da parte del Ministero della salute di un nulla osta all'esercizio di detta attività di lavorazione a favore di istituti dei tessuti.

**3.** Gli istituti dei tessuti conservano un elenco completo degli accordi di cui al comma 1 che essi hanno concluso con terzi.

**4.** Gli accordi conclusi fra un istituto dei tessuti e terzi specificano in particolare le responsabilità che gravano sui terzi e le relative procedure dettagliate.

**5.** Gli istituti dei tessuti forniscono copia degli accordi conclusi con terzi alla regione o provincia autonoma e, in relazione alle specifiche competenze, al CNT o al CNS.

## Capo V

## Scambio di informazioni, relazioni e sanzioni

### Art. 25

Codifica delle informazioni

**1.** Con il provvedimento di cui all'articolo 8, comma 1, è istituito un sistema per l'identificazione dei tessuti e delle cellule umani, al fine di garantirne la completa tracciabilità, ai sensi dell'articolo 8.

**2.** A livello europeo viene elaborato un unico sistema di codificazione, al fine di fornire informazioni sulle caratteristiche e proprietà fondamentali dei tessuti e delle cellule.

**Art. 26**

Relazioni

**1.** Il Ministero della salute presenta alla Commissione europea, anteriormente al 7 aprile 2009 e, successivamente, ogni tre anni, una relazione sulle attività svolte in riferimento alle disposizioni del presente decreto, comprendente un rendiconto delle misure adottate in materia di ispezione e di controllo.

**2.** Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con apposito accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti modalità e tempi per corrispondere ai disposti di cui al comma 1.

**Art. 27**

Sanzioni

**1.** Salvo che il fatto costituisca più grave reato, chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva, lavora, distribuisce cellule e tessuti destinati all'applicazione sull'uomo, nonché prodotti fabbricati derivati da tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo al di fuori degli istituti di cui all'articolo 3, comma 1, lettera q), o in assenza o in violazione delle prescritte autorizzazioni è punito con l'arresto da uno a tre anni e con l'ammenda da euro 5.000 ad euro 15.000. Se il colpevole è persona che esercita una professione sanitaria, alla condanna segue l'interdizione dall'esercizio della professione per uguale periodo.

**2.** Salvo che il fatto costituisca più grave reato, la persona responsabile di un istituto dei tessuti, come definito dall'articolo 3, comma 1, lettera q), o il suo legittimo delegato, che non svolge una o più delle funzioni di competenza di cui all'articolo 17, comma 2, è punito con l'arresto da due a sei mesi, o con l'ammenda da euro 5.000 ad euro 15.000. Salvo che il fatto costituisca più grave reato, chiunque pone la persona responsabile di un istituto dei tessuti, in condizione di non poter svolgere una o più delle funzioni di competenza di cui all'articolo 17, comma 2, è punito con l'arresto da due a sei mesi, o con l'ammenda da euro 5.000 ad euro 15.000.

**3.** La persona che interviene nella raccolta, nel controllo, nella lavorazione, nella conservazione, nella distribuzione di cellule e tessuti destinati all'applicazione sull'uomo, senza possedere le qualificazioni previste dalla normativa vigente per svolgere tali attività, è punita con l'arresto da due a sei mesi o con l'ammenda da euro 5.000 ad euro 15.000.

**4.** Chiunque impedisca oppure ostacoli, in qualsiasi modo, il compimento da parte del personale incaricato delle attività di cui all'articolo 7, comma 4, o non assicuri la dovuta collaborazione, è punito con la sanzione amministrativa da euro 5.000 ad euro 30.000.
Se si tratta di pubblico dipendente si applica l'interdizione dal pubblico ufficio per un periodo non inferiore a giorni novanta.

Capo VI

Disposizioni finali

**Art. 28**

Requisiti tecnici e loro adeguamento al progresso scientifico e tecnico

**1.** Con appositi decreti del Ministero della salute sono recepite le disposizioni, emanate a livello europeo, per l'adeguamento al progresso tecnico e scientifico dei requisiti tecnici nelle materie di seguito elencate:

a) requisiti per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti;

b) requisiti per l'approvvigionamento di tessuti o cellule umani;

c) sistema di qualità, compresa la formazione;

d) criteri di selezione dei donatori di tessuti e/o cellule;

e) esami di laboratorio richiesti per i donatori;

f) procedure per l'approvvigionamento di cellule e/o tessuti e ricevimento all'istituto dei tessuti;

g) requisiti per i procedimenti di preparazione di tessuti e cellule;

h) lavorazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule;

i) requisiti per la distribuzione diretta al ricevente di tessuti e cellule specifici.

**Art. 29**

Clausola di invarianza degli oneri di spesa

**1.** Le amministrazioni interessate provvedono alle attività previste dal presente decreto con le risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente.

**2.** Dall'attuazione del presente decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

**Art. 30**

Clausola di cedevolezza

**1.** In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione e dall'articolo 16, comma 3, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni del presente decreto legislativo riguardanti ambiti di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome si applicano,

nell'esercizio del potere sostituivo dello Stato e con carattere di cedevolezza, a decorrere dalla scadenza del termine stabilito per l'attuazione della/e direttiva/e oggetto del presente decreto legislativo, nelle regioni e nelle province autonome nelle quali non sia ancora stata adottata la normativa di attuazione regionale o provinciale e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore di quest'ultima, fermi restando i principi fondamentali ai sensi dell'articolo 117, comma terzo, della Costituzione.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 6 novembre 2007

NAPOLITANO

Prodi, Presidente del Consiglio dei Ministri

Bonino, Ministro per le politiche europee

Turco, Ministro della salute

D'Alema, Ministro degli affari esteri

Mastella, Ministro della giustizia

Padoa Schioppa, Ministro dell'economia e delle finanze

Lanzillotta, Ministro per gli affari regionali e le autonomie locali

Visto, il Guardasigilli: Mastella

Allegato 1

I (previsto dall'articolo 15, comma 3)

INFORMAZIONI DA FORNIRE SULLA DONAZIONE DI TESSUTI E/O DI CELLULE A. Donatori viventi.

1. La persona responsabile del processo di donazione garantisce che il donatore, o i soggetti legittimati ad esprimere il consenso alla donazione, siano stati adeguatamente informati almeno degli aspetti relativi al processo di donazione e approvvigionamento di cui al punto 3. Le informazioni sono fornite prima dell'approvvigionamento.

2. Le informazioni sono fornite da personale sanitario appositamente formato, capace di comunicarle in modo chiaro e adeguato, usando termini facilmente comprensibili per il donatore o per i soggetti legittimati ad esprimere il consenso alla donazione.

3. Dette informazioni comprendono:

scopo e natura dell'approvvigionamento, sue conseguenze e rischi; esami analitici, se effettuati; registrazione e protezione dei dati del donatore, riservatezza medica; scopo terapeutico e potenziali benefici, nonché informazioni sulle garanzie applicabili volte a tutelare il donatore.

4. Il donatore ed i soggetti legittimati ad esprimere il consenso alla donazione sono informati del diritto ad ottenere i risultati confermati degli esami analitici ed a ricevere spiegazioni chiare in merito a tali risultati.

5. Sono inoltre fornite informazioni sulla necessità di acquisire, a seconda dei casi, il consenso informato o l'espressione di volontà o l'autorizzazione previsti dalle disposizioni vigenti affinchè si possa procedere all'approvvigionamento di tessuti e/o cellule.

B. Donatori deceduti.

1. Sono acquisite tutte le informazioni necessarie ed avere ottenuto i necessari consensi e le autorizzazioni, come previsto dalla legislazione vigente.

2. I risultati della valutazione del donatore, una volta confermati, sono comunicati e spiegati chiaramente alle persone interessate, conformemente alla legislazione vigente.

NORMATTIVA
IL PORTALE DELLA LEGGE VIGENTE

# 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, nonchè 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. (10G0030)

Vigente al : 8-9-2026

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 21 dicembre 1999, n. 526;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante attuazione della direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 2004/23/CE del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani, con particolare riguardo per i suoi articoli 8, 11, comma 4, e 28, comma 1, lettere a), b) c), d), e), f), g), h) ed i);

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

Vista la direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di

rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

Vista la legge 7 luglio 2009, n. 88, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 2008;

Vista la legge 1° aprile 1999, n. 91, recante disposizioni in materia di trapianti di organi e di tessuti;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati, e successive modificazioni;

Vista la legge 6 marzo 2001, n. 52, recante riconoscimento del registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 42 del 20 febbraio 1997, recante approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dalla legge 30 novembre 1998, n. 419, recante delega al Governo per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri in data 1° settembre 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 274 del 23 novembre 2000, recante approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale;

Vista la legge 12 agosto 1993, n. 301, recante norme in materia di prelievo ed innesti di cornea;

Visto il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46, recante attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici;

Visto il decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332, recante attuazione della direttiva 98/79/CE

relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro;

Visto l'Accordo 21 marzo 2002 tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, concernente linee guida per le attività di coordinamento per il reperimento di organi e di tessuti in ambito nazionale ai fini di trapianto;

Visto l'Accordo 21 marzo 2002 tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, concernente linee guida per il prelievo, la conservazione e l'utilizzo di tessuto muscolo-scheletrico;

Visto il decreto del Ministro della salute in data 2 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 27 del 3 febbraio 2005, recante modalità per il rilascio delle autorizzazioni all'esportazione o all'importazione di organi e tessuti;

Vista la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita;

Visto il decreto del Ministro della salute in data 11 aprile 2008, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008, recante linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita;

Visto l'Accordo 23 settembre 2004 tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo, in attuazione dell'articolo 15, comma 1, della legge 1° aprile 1999, n. 91;

Visto l'Accordo 10 luglio 2003 tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE);

Visto l'Accordo 5 ottobre 2006 tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere;

Visto il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, di revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 2 ottobre 2009;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 29 ottobre 2009;

Acquisiti i pareri delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 13 gennaio 2010;

Sulla proposta del Ministro per le politiche europee e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e per i rapporti con le regioni;

**Emana**

il seguente decreto legislativo:

**Art. 1**

Campo d'applicazione

**1.** Il presente decreto disciplina determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di:

a) tessuti e cellule umani, destinati ad applicazioni sull'uomo;

b) prodotti fabbricati, derivati da tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo, qualora tali prodotti non siano disciplinati da altre direttive.

**2.** Le disposizioni degli articoli da 10 a 14 del presente decreto, relative alla rintracciabilità e alla notifica di reazioni ed eventi avversi gravi, si applicano anche alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo di tessuti e cellule umani.

**3.** Ai fini dell'attuazione delle disposizioni recate in materia di cellule riproduttive dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e dal presente decreto, il Ministero della salute e le Regioni si avvalgono della collaborazione del Centro nazionale trapianti, in seguito indicato come «CNT». **((Sono fatte salve le competenze dell'Istituto superiore di sanità, di seguito: denominato: "ISS", di cui agli articoli 11 e 15 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.))**

**Art. 2**

Definizioni

**1.** Ai fini del presente decreto si intendono per:

a) cellule riproduttive: tutti i tessuti e le cellule destinati ad essere utilizzati ai fini della riproduzione assistita, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di procreazione medicalmente assistita;

b) donazione da parte di un partner: la donazione di cellule riproduttive tra un uomo e una donna che rispettino i requisiti soggettivi di cui all'articolo 5 della legge 19 febbraio 2004, n. 40;

c) impiego diretto: qualsiasi procedura in base alla quale le cellule donate vengono utilizzate senza essere conservate;

d) 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;

e) gestione della qualità: le attività coordinate per dirigere e controllare un'organizzazione sul piano della qualità;

f) 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;

g) convalida, o qualifica in caso di attrezzature o ambienti: la produzione di prove documentate, in grado di garantire con un elevato livello di certezza che determinati procedimenti, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite; un procedimento è convalidato al fine di valutare se il sistema funziona efficacemente in rapporto all'impiego previsto;

h) rintracciabilità: la possibilità di ricostruire il percorso di tessuti o cellule in ogni fase dell'approvvigionamento, della lavorazione, del controllo e dello stoccaggio fino alla distribuzione al ricevente o allo smaltimento, compresa la possibilità di risalire all'identificazione del donatore, dell'istituto dei tessuti o del centro di produzione che ricevono, o lavorano o stoccano i tessuti o le cellule, nonché, a livello delle strutture sanitarie, la possibilità di individuare i responsabili che applicano i tessuti o le cellule sui riceventi. Tale rintracciabilità riguarda anche la possibilità di reperire e identificare tutti i dati pertinenti relativi ai prodotti e ai materiali che vengono a contatto con detti tessuti o cellule;

i) critico: che ha potenzialmente effetto sulla qualità e o la sicurezza di tessuti e cellule o è a contatto con i predetti;

l) organizzazione per l'approvvigionamento: una struttura sanitaria o un'unità ospedaliera in cui si effettuano prelievi di tessuti e cellule umani, che può non essere autorizzata e accreditata come Istituto dei tessuti, fatto salvo quanto previsto dalla legge 12 agosto 1993, n. 301, recante norme in materia di prelievo ed innesti di cornea;

m) organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo: una struttura sanitaria o un'unità ospedaliera che esegue applicazioni sull'uomo di tessuti e cellule;

**((m-bis) "codice unico europeo" o Single European Code (SEC): il codice unico d'identificazione applicato ai tessuti e alle cellule distribuiti nell'Unione; il codice unico europeo è costituito da una sequenza d'identificazione della donazione e da una sequenza d'identificazione del prodotto, secondo quanto specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-ter) "sequenza d'identificazione della donazione (SID)": la prima parte del codice unico europeo costituita dal codice dell'istituto dei tessuti dell'Unione europea (UE) e dal numero unico della donazione;))**

**((2))**

**((m-quater) "codice dell'istituto dei tessuti dell'UE": il codice unico d'identificazione degli istituti dei tessuti autorizzati e accreditati, ai sensi degli articoli 6 e 7 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191; il codice d'identificazione degli istituti dei tessuti è costituito dal codice ISO del paese e dal numero dell'istituto dei tessuti figurante nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE, secondo quanto specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-quinquies) "numero unico della donazione": il numero unico attribuito a una determinata donazione di tessuti o di cellule conformemente al sistema in vigore in uno Stato membro per l'assegnazione di tali numeri, che in Italia è rappresentato dal numero unico nazionale attribuito dal Sistema Informativo Trapianti (SIT), secondo quanto specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-sexies) "sequenza d'identificazione del prodotto (SIP)": la seconda parte del codice unico europeo costituita dal codice del prodotto, dal numero specifico della sottopartita e dalla data di scadenza;))**

**((2))**

**((m-septies) "codice del prodotto": il codice d'identificazione per il tipo specifico di tessuti e di cellule in questione; il codice del prodotto è costituito dal codice d'identificazione del sistema di codifica del prodotto indicante il sistema di codifica utilizzato dall'istituto dei tessuti ("E" per EUTC, "A" per ISBT128, "B" per Eurocode) e il codice della tipologia di prodotto di tessuti e cellule previsto nel rispettivo sistema di codifica per il tipo di prodotto, secondo quanto specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-octies) "numero specifico della sottopartita": il numero che distingue le aliquote di tessuti e cellule e che identifica in maniera univoca i tessuti e le cellule aventi lo stesso numero unico della donazione e lo stesso codice del prodotto e provenienti dallo stesso istituto dei tessuti, secondo quanto specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-novies) "data di scadenza": la data entro la quale i tessuti e le cellule possono essere applicati, secondo il formato specificato nell'allegato XI del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-decies) "piattaforma di codifica dell'UE": la piattaforma informatica ospitata dalla Commissione che contiene il compendio degli istituti dei tessuti dell'UE e il compendio dei prodotti di tessuti e cellule dell'UE;))**

**((2))**

**((m-undecies) "compendio degli istituti dei tessuti dell'UE": il registro di tutti gli istituti dei tessuti titolari di licenza, autorizzati, designati o accreditati dall'autorità competente o dalle autorità competenti degli Stati membri, inclusi gli istituti autorizzati ed accreditati dalle regioni e province autonome, ai sensi degli articoli 6 e 7 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e che contiene le informazioni su tali istituti dei tessuti di cui all'allegato XI-bis del presente decreto;))**

**((2))**

**((m-duodecies) "compendio dei prodotti di tessuti e cellule dell'UE": il registro di tutti i tipi di tessuti e di cellule che circolano nell'Unione e i rispettivi codici del prodotto nell'ambito dei tre sistemi di codifica autorizzati (EUTC, ISBT128 ed Eurocode);))**

**((2))**

**((m-terdecies) "EUTC": il sistema di codifica del prodotto per i tessuti e le cellule sviluppato dall'Unione e costituito da un registro di tutti i tipi di tessuti e di cellule che circolano nell'Unione e dai corrispondenti codici del prodotto;))**

**((2))**

**((m-quaterdecies) "rilascio per la circolazione": la distribuzione a fini di applicazioni sull'uomo o il trasferimento a un altro Istituto dei tessuti o altra parte terza, ad esempio per l'ulteriore lavorazione con o senza restituzione;))**

**((2))**

**((m-quinquiesdecies) "all'interno dello stesso centro": tutte le fasi, dall'approvvigionamento all'applicazione sull'uomo, sono svolte sotto la responsabilità di una stessa persona, applicando i medesimi sistemi di gestione della qualità e di rintracciabilità, nell'ambito di una struttura**

**sanitaria comprendente almeno un istituto dei tessuti autorizzato e accreditato, e un'organizzazione responsabile delle applicazioni sull'uomo nella stessa sede;))**

**((2))**

**((m-sexiesdecies) "pooling": il contatto fisico o la mescolanza in un singolo contenitore di tessuti o di cellule provenienti da più di un approvvigionamento dallo stesso donatore o da due o più donatori;))**

**((2))**

**((m-septiesdecies) "Sistema Informativo Trapianti" (di seguito nominato "SIT"), sistema informativo di supporto per l'informatizzazione delle attività della Rete nazionale trapianti, di cui all'articolo 7, comma 2, della legge 1° aprile 1999, n. 91;))**

**((2))**

**((m-octiesdecies) "ISBT 128": standard internazionale per la terminologia, l'identificazione, la codifica e l'etichettatura dei prodotti di origine umana come definiti dall'Organizzazione mondiale della sanità (inclusi sangue, cellule, tessuti, latte e organi) e gestito da ICCBBA;))**

**((2))**

**((m-noviesdecies) "Eurocode": standard internazionale senza scopo di lucro per l'etichettatura dei prodotti del sangue e tessuti per il miglioramento della trasfusione di sangue e il trapianto di tessuti, gestito da Eurocode - Sistemi Internazionali di etichettatura.))**

**((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che le presenti modifiche si applicano a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 3**

Approvvigionamento di tessuti e cellule umani

**1.** Ad eccezione della donazione da parte di un partner di cellule riproduttive destinate all'impiego diretto, l'approvvigionamento di tessuti e cellule umani è autorizzato solo qualora siano rispettate le prescrizioni di cui ai commi da 2 a 12.

**2.** Il prelievo di tessuti e cellule umani è effettuato da personale qualificato e adeguatamente formato, ai sensi della normativa vigente, a svolgere tali attività.

**3.** L'istituto dei tessuti o l'organizzazione per l'approvvigionamento conclude con il personale qualificato o l'equipe clinica responsabile della selezione del donatore che non faccia parte dello stesso istituto o organizzazione, accordi scritti in ordine alle procedure da seguire per garantire la conformità dei requisiti ai criteri di selezione dei donatori di cui all'allegato I.

**4.** L'istituto dei tessuti o l'organizzazione per l'approvvigionamento conclude con il personale qualificato o l'equipe clinica responsabile della selezione del donatore che non faccia parte dello stesso istituto o organizzazione, accordi scritti in ordine al tipo di tessuti, di cellule o di campioni da prelevare nonché ai protocolli da seguire.

**5.** Il responsabile dell'istituto dei tessuti, in accordo con l'organizzazione per l'approvvigionamento definisce procedure operative standard, in seguito indicate come «POS», al fine di verificare:

a) l'identità del donatore;

b) la documentazione relativa al consenso informato, o all'espressione di volontà o all'autorizzazione alla donazione da parte del donatore o della sua famiglia;

c) la valutazione dei criteri di selezione dei donatori di cui all'articolo 4;

d) la valutazione degli esami di laboratorio richiesti per i donatori di cui all'articolo 5.

**6.** Il responsabile dell'istituto dei tessuti, in accordo con l'organizzazione per l'approvvigionamento definisce altresì POS relative all'approvvigionamento, confezionamento, etichettatura e trasporto dei tessuti e delle cellule fino alla destinazione presso l'istituto dei tessuti o, in caso di distribuzione diretta di tali materiali, presso l'equipe clinica responsabile della loro applicazione, ovvero, in caso di campioni di tessuti e cellule, presso il laboratorio per il controllo, in conformità all'articolo 5.

**7.** L'approvvigionamento è eseguito presso strutture adeguate, ponendo in atto procedure mirate a

ridurre il rischio di contaminazione batterica o di altro tipo dei tessuti e delle cellule prelevati ai sensi dell'articolo 6.

**8.** I materiali e le attrezzature utilizzati per l'approvvigionamento sono gestiti conformemente alle norme e alle specifiche di cui all'allegato IV, sezione 1.3, tenendo debitamente conto delle regolamentazioni, normative e linee guida nazionali ed internazionali, relative alla sterilizzazione di medicinali e dispositivi medici. Per il prelievo di tessuti e cellule sono impiegati appositi strumenti e dispositivi qualificati, sterili.

**9.** Il prelievo di tessuti e cellule da donatore vivente è effettuato in un contesto che ne garantisca la salute, la sicurezza e la tutela dei dati personali.

**10.** Nel caso di donatore cadavere è assicurata la disponibilità di personale e attrezzature per la ricomposizione del corpo che deve essere effettuata in modo completo ed efficace.

**11.** Le procedure relative al prelievo di tessuti e cellule sono attuate in conformità alle disposizioni di cui all'articolo 6.

**12.** Nel corso del prelievo o presso l'istituto dei tessuti viene assegnato un codice di identificazione unico al donatore ed ai tessuti e alle cellule donati, in modo da garantire un'adeguata identificazione del donatore e la tracciabilità dei materiali donati, nel rispetto delle norme per la tutela della riservatezza. I codici e i dati correlati sono annotati in un registro predisposto a tale fine.**((La codifica di cui al presente comma si uniforma a quella nazionale o europea di cui all'articolo 15))**.

**13.** La documentazione relativa al donatore è conservata conformemente a quanto previsto dall'allegato IV, punto 1.4.

**Art. 4**

Criteri di selezione dei donatori

**1.** Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti garantisce

che la selezione dei donatori sia effettuata in conformità ai criteri di selezione di cui:

a) all'allegato I per i donatori di tessuti e cellule;

b) all'allegato III per i donatori di cellule riproduttive.

**2.** Per i donatori di cellule staminali emopoietiche midollari e periferiche, ivi incluse quelle da sangue cordonale, si applicano anche le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali e di trapianto di midollo.

**Art. 5**

Esami di laboratorio

**1.** Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti garantisce che:

a) i donatori di tessuti e di cellule, ad eccezione dei donatori di cellule riproduttive, vengano sottoposti agli esami di cui all'allegato II, punto 1;

b) tali esami siano effettuati secondo le prescrizioni stabilite nell'allegato II, punto

**2.**

2. Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti garantisce che:

a) i donatori di cellule riproduttive siano sottoposti agli esami di cui all'allegato III, punti 1 e 2;

b) gli esami di cui alla lettera a) siano effettuati secondo le prescrizioni stabilite nell'allegato III, punto

**3.**

3. Per i donatori di cellule staminali emopoietiche periferiche, ivi incluse quelle da sangue cordonale, si applicano anche le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali.

**Art. 6**

Donazione e approvvigionamento di tessuti e/o di cellule e ricevimento presso l'istituto dei tessuti

**1.** Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti garantisce la conformità alle prescrizioni di cui all'allegato IV delle procedure relative alla donazione e all'approvvigionamento di tessuti o cellule nonché al ricevimento degli stessi presso l'istituto dei tessuti.

**Art. 7**

Distribuzione diretta ai riceventi di determinati
tessuti e cellule

**1.** Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti, acquisito il parere del Centro nazionale trapianti, può autorizzare la distribuzione diretta di determinati tessuti e cellule dal luogo in cui è effettuato il prelievo a un centro di assistenza sanitaria ai fini di un trapianto immediato.

**Art. 8**

Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli Istituti dei tessuti

**1.** L'allegato V al presente decreto riporta le indicazioni e le prescrizioni da soddisfare ai fini del rilascio, da parte dell'Autorità regionale competente, dell'autorizzazione e dell'accreditamento.

**Art. 9**

Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento allo svolgimento dei procedimenti di preparazione di tessuti e cellule

**1.** L'allegato VI al presente decreto riporta le indicazioni e le prescrizioni da soddisfare ai fini del rilascio, da parte dell'Autorità regionale competente, dell'autorizzazione allo svolgimento dei procedimenti di preparazione di tessuti e cellule.

**Art. 10**

Notifica di reazioni avverse gravi

**1.** In conformità ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191:

a) l'organizzazione per l'approvvigionamento predispone procedure per conservare le registrazioni dei dati relativi a tessuti e cellule prelevati e per notificare tempestivamente all'istituto dei tessuti di riferimento ogni reazione avversa grave nel donatore vivente che possa influire sulla qualità e sicurezza di tessuti e cellule;

b) l'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo di tessuti e cellule predispone procedure per conservare le registrazioni dei dati di tessuti e cellule applicati sull'uomo e per notificare tempestivamente all'istituto dei tessuti di riferimento ogni reazione avversa grave osservata nel corso o a seguito dell'applicazione clinica, che possa essere in rapporto con la qualità e la sicurezza dei tessuti e delle cellule utilizzate;

c) l'istituto dei tessuti che distribuisce tessuti e cellule per applicazioni sull'uomo fornisce all'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo di tessuti e cellule, coerentemente a quanto previsto alla lettera b), informazioni sulle modalità per la notifica delle reazioni avverse gravi.

**2.** In conformità ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, l'istituto dei tessuti:

a) predispone procedure per comunicare tempestivamente alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al Centro nazionale sangue, in seguito indicato come «CNS», **((. . .))**, secondo i rispettivi ambiti di competenza, tutte le informazioni disponibili attinenti alle presunte reazioni avverse gravi di cui al comma 1, lettere a) e b);

b) predispone procedure per comunicare tempestivamente alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS **((. . .))**, secondo i rispettivi ambiti di competenza, le conclusioni dell'indagine per analizzare le cause e il conseguente esito.

**((2-bis. Nel caso di cellule riproduttive o embrioni il CNT deve trasmettere tempestivamente e comunque non oltre 48 ore le informazioni ricevute di cui al comma 2, lettere a) e b), al Registro dell'ISS di cui all'articolo 11 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.))**

**3.** Conformemente ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191:

a) la persona responsabile di cui all'articolo 17 dello stesso decreto legislativo, comunica alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS, secondo i rispettivi ambiti di competenza, le informazioni incluse nel modello di notifica di cui alla parte A dell'allegato VII;

b) l'istituto dei tessuti notifica alla rispettiva Autorità regionale e al CNT o al CNS, secondo l'ambito di competenza, i provvedimenti adottati per quanto riguarda altri tessuti e cellule interessati, distribuiti a fini di applicazioni sull'uomo;

c) l'istituto dei tessuti notifica alla rispettiva Autorità regionale e al CNT o al CNS, secondo l'ambito di competenza, le conclusioni dell'indagine, fornendo almeno le informazioni di cui alla parte B dell'allegato VII.

## Art. 11

Notifica di eventi avversi gravi

**1.** In conformità ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191:

a) l'organizzazione per l'approvvigionamento e l'istituto dei tessuti predispongono procedure per

conservare le registrazioni dei dati e per notificare tempestivamente ogni evento avverso grave che si verifichi durante l'approvvigionamento e possa influire sulla qualità e sicurezza dei tessuti e cellule;

b) l'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo di tessuti e cellule predispone procedure per notificare tempestivamente all'istituto dei tessuti di riferimento ogni evento avverso grave che possa influire sulla qualità e sicurezza dei tessuti e cellule;

c) l'istituto dei tessuti fornisce all'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo informazioni sulle modalità per notificargli eventi avversi gravi che possano influire sulla qualità e sicurezza dei tessuti e cellule.

**2.** In materia di riproduzione assistita si considera evento avverso grave ogni tipo di errore d'identificazione o di scambio di gameti o embrioni. La persona interessata o l'organizzazione per l'approvvigionamento o l'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo riferiscono tali eventi all'istituto dei tessuti fornitore ai fini dell'indagine e notifica all'autorità competente.

**3.** In conformità ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191:

a) l'istituto dei tessuti predispone procedure per comunicare tempestivamente alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS **((. . .))**, secondo l'ambito di competenza, tutte le informazioni disponibili attinenti ai presunti eventi avversi gravi di cui al comma 1, lettere a) e b);

b) l'istituto dei tessuti o le autorità regionali valutano e comunicano al CNT o CNS, **((. . .))**, secondo l'ambito di competenza, l'eventuale implicazione di altre cellule e tessuti, e gli eventuali provvedimenti intrapresi;

c) l'istituto dei tessuti predispone procedure per comunicare tempestivamente alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS **((. . .))**, secondo l'ambito di competenza, le conclusioni dell'indagine per analizzare le cause e il conseguente esito;

**((**

**3-bis. Nel caso di cellule riproduttive o embrioni il CNT deve trasmettere tempestivamente e comunque non oltre 48 ore le informazioni ricevute di cui al comma 3, lettere a), b) e c), al Registro dell'ISS, di cui all'articolo 11 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.**

**))**

**4.** In conformità ai disposti di cui all'articolo 11 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191:

a) il responsabile dell'istituto dei tessuti notifica alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS, secondo l'ambito di competenza, le informazioni incluse nel modello di notifica di cui alla parte A dell'allegato VIII;

b) l'istituto dei tessuti valuta gli eventi avversi gravi per individuarne le cause evitabili nell'ambito del procedimento;

c) l'istituto dei tessuti notifica alla rispettiva autorità regionale e al CNT o al CNS, secondo l'ambito di competenza, le conclusioni dell'indagine, fornendo almeno le informazioni di cui alla parte B dell'allegato VIII.

**Art. 12**

Relazioni annuali

**1.** Il Ministero della salute entro il 30 giugno di ogni anno presenta alla Commissione una relazione annuale sulle notifiche delle reazioni e degli eventi avversi gravi, relative all'anno precedente, ricevute dalle Autorità competenti. Il Ministero della salute mette tale relazione a disposizione degli istituti dei tessuti.

**2.** La trasmissione dei dati si attiene alle specifiche del modello di scambio di dati di cui all'allegato IX, parti A e B, e fornisce tutte le informazioni necessarie ad identificare il mittente e a conservare i suoi dati di riferimento.

**Art. 13**

Scambio di informazioni fra Autorità competenti

**1.** Il Ministero della salute pone in atto le iniziative necessarie ad assicurare la comunicazione delle informazioni del caso ai rispettivi organismi degli Stati membri in relazione a reazioni ed eventi avversi gravi, al fine di assicurare l'adozione dei necessari adeguati provvedimenti.

**Art. 14**

**(( (Rintracciabilità).))**

**((**

**1. L'Istituto dei tessuti garantisce che i tessuti e le cellule siano rintracciabili, in particolare mediante la documentazione e l'uso del codice unico europeo, dall'approvvigionamento all'applicazione sull'uomo o allo smaltimento e viceversa. I tessuti e le cellule utilizzati per i medicinali per terapie avanzate sono rintracciabili ai sensi del presente decreto almeno fino al loro trasferimento a produttori di tali medicinali.**

**2. L'Istituto dei tessuti e l'organizzazione responsabile delle applicazioni sull'uomo conservano per almeno 30 anni i dati di cui all'allegato X, avvalendosi di un sistema di archiviazione appropriato e leggibile.**

**3. Nel caso di tessuti e di cellule prelevati da un donatore deceduto da parte di equipe di prelievo operanti per due o più istituti dei tessuti, viene garantito, attraverso il SIT, un appropriato sistema di rintracciabilità per tutti i tessuti e le cellule prelevati, tramite l'assegnazione della SID.))**

**((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 15**

**(( (Sistema di codifica europeo).))**

**((**

**1. Fatto salvo il comma 2 del presente articolo, si applica un codice unico europeo a tutti i tessuti e a tutte le cellule, comprese le cellule staminali emopoietiche, distribuiti a fini di applicazioni sull'uomo. Negli altri casi in cui i tessuti e le cellule sono rilasciati per la circolazione, è applicata come minimo la SID almeno nei documenti di accompagnamento.**

**2. Il comma 1 non si applica:**

**a) alla donazione di cellule riproduttive dal partner;**

**b) ai tessuti e alle cellule distribuiti direttamente per il trapianto immediato al ricevente, ai sensi dell'articolo 6, comma 6, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191;**

**c) ai tessuti e alle cellule importati in Italia in caso di emergenza allorché l'importazione è autorizzata direttamente dall'autorità competente, ai sensi dell'articolo 9, comma 3, lettera b), del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191.))**

**((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 15-bis**

**(( (Formato del codice unico europeo).))**

**((**

**1. Il codice unico europeo di cui all'articolo 15, comma 1, è conforme alle specifiche di cui al presente articolo e all'allegato XI.**

**2. Il codice unico europeo, in formato leggibile all'occhio umano, è preceduto dalla sigla "SEC". È possibile l'uso parallelo di altri sistemi di etichettatura e rintracciabilità.**

**3. Il codice unico europeo deve riportare le sequenze di identificazione SID e SIP separate da un unico spazio o come due righe successive.))**

**((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 15-ter**

**(( (Prescrizioni relative all'applicazione del codice unico europeo).))**

**((**

**1. Gli istituti dei tessuti, compresi gli istituti dei tessuti importatori (ITI), quali definiti dalla direttiva 2015/566 della Commissione, osservano le seguenti prescrizioni minime e provvedono a:**

**a) assegnare il codice unico europeo, costituito dalla SID, generata dal SIT, e dalla SIP, assegnata mediante sistemi locali degli Istituiti dei tessuti, a tutti i tessuti e a tutte le cellule per i quali è richiesta l'applicazione di tale codice, al più tardi prima della loro distribuzione a fini di applicazioni sull'uomo;**

**b) assegnare la SID, generata dal SIT, dopo l'approvvigionamento dei tessuti e delle cellule, o al momento del loro ricevimento da un'organizzazione di approvvigionamento o all'atto dell'importazione di tessuti e cellule da un Paese terzo; la SID comprende:**

**1) il pertinente codice dell'istituto dei tessuti italiano quale assegnato nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE,**

**2) il numero unico della donazione attribuito a livello nazionale dal SIT; in caso di pooling di tessuti e cellule, al prodotto finale è assegnato un nuovo numero d'identificazione della donazione; la rintracciabilità delle singole donazioni è assicurata dall'istituto dei tessuti in cui è effettuato il pooling;**

**c) non modificare la sequenza d'identificazione della donazione, una volta assegnata ai tessuti e alle cellule rilasciati per la circolazione, salvo che non sia necessario correggere un errore di codifica; qualsiasi rettifica va adeguatamente documentata;**

**d) utilizzare uno dei sistemi di codifica dei prodotti autorizzati e i relativi numeri del prodotto di tessuti e cellule inclusi nel compendio dei prodotti di tessuti e cellule dell'UE, al più tardi prima della loro distribuzione a fini di applicazioni sull'uomo;**

**e) utilizzare un numero specifico della sottopartita e una data di scadenza appropriati, al più tardi prima della loro distribuzione a fini di applicazioni sull'uomo; per i tessuti e le cellule per i quali non è definita, la data di scadenza è "00000000";**

**f) applicare il SEC sull'etichetta del prodotto in questione in modo indelebile e permanente e menzionare detto codice nei pertinenti documenti di accompagnamento, al più tardi prima della sua distribuzione ai fini di applicazioni sull'uomo; nel caso in cui le dimensioni dell'etichetta non vi permettano l'apposizione del codice unico europeo, il codice è collegato in modo univoco ai tessuti e alle cellule recanti tale etichetta tramite i documenti di accompagnamento;**

**g) notificare al CNT entro e non oltre 10 giorni lavorativi i casi in cui:**

**1) sia necessario procedere ad un aggiornamento o una correzione delle informazioni contenute nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE,**

**2) sia necessario un aggiornamento del compendio dei prodotti di tessuti e cellule dell'UE,**

**3) l'istituto dei tessuti rilevi una significativa inottemperanza alle prescrizioni relative al codice unico europeo per quanto riguarda i tessuti e le cellule ricevuti da altri istituti dei tessuti dell'UE;**

**h) predisporre apposite procedure operative in caso di apposizione non corretta del codice unico europeo sull'etichetta.**

**2. Il CNT provvede a:**

**a) assegnare il numero unico a tutti gli istituti dei tessuti autorizzati e accreditati in Italia; un istituto dei tessuti dislocato in più sedi può essere considerato un unico istituto dei tessuti in quanto si avvale di un unico sistema di assegnazione di numeri unici della donazione;**

**b) verificare l'assegnazione del numero della donazione, utilizzando il numero unico della donazione a livello nazionale, tramite il SIT;**

**c) verificare e monitorare la piena applicazione del codice unico europeo in Italia;**

**d) procedere alla convalida dei dati sugli istituti dei tessuti contenuti nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE per l'Italia e aggiornare, entro e non oltre dieci giorni lavorativi dalla scadenza del termine di cui al comma 3, il compendio medesimo, in particolare nei seguenti casi:**

**1) allorché un nuovo istituto dei tessuti sia autorizzato e accreditato;**

**2) allorché le informazioni sugli istituti dei tessuti siano modificate o non siano correttamente registrate nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE;**

**3) allorché siano modificati i dati, di cui all'allegato XI-bis del presente decreto, in merito all'autorizzazione e all'accreditamento di un istituto dei tessuti, tra i quali:**

**3.1 l'autorizzazione e l'accreditamento per un nuovo tipo di tessuti o di cellule;**

**3.2 l'autorizzazione e l'accreditamento per una nuova attività prescritta;**

**3.3 le informazioni circa eventuali condizioni o deroghe aggiunte a una autorizzazione;**

**3.4 la sospensione, in tutto o in parte, di una autorizzazione o accreditamento specifici per un determinato tipo di attività o di tessuti o di cellule;**

**3.5 la revoca, in tutto o in parte, di una autorizzazione o accreditamento di un istituto dei tessuti;**

**3.6 la cessazione volontaria, in tutto o in parte, dell'attività o delle attività di un istituto dei tessuti, per le quali è stato autorizzato e accreditato;**

**e) informare le autorità competenti di un altro Stato membro nel caso in cui rilevi nel compendio degli istituti dei tessuti dell'UE informazioni inesatte relative all'altro Stato membro o riscontri una significativa inottemperanza alle prescrizioni relative al codice unico europeo riguardo**

**all'altro Stato membro;**

**f) informare la Commissione e le altre autorità competenti nel caso in cui sia necessario a suo parere procedere ad un aggiornamento del compendio dei prodotti di tessuti e cellule dell'UE.**

**3. Le regioni e le province autonome sono tenute a comunicare al CNT qualsiasi modifica che incida in misura sostanziale sull'autorizzazione, sull'accreditamento degli istituti dei tessuti in questione, al fine dell'aggiornamento del compendio dell'UE. La comunicazione al CNT deve avvenire entro e non oltre dieci giorni lavorativi, decorrenti dal momento in cui avviene la modifica.**

**4. L'attribuzione del SEC non osta all'ulteriore applicazione di altri codici, assegnati dall'Istituto dei tessuti, finalizzati alla rintracciabilità di cellule e tessuti all'interno dell'Istituto stesso.))**

**((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 16**

Recepimento

**1.** Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano attuano con proprio provvedimento le disposizioni di cui al presente decreto.

**2.** Con accordo da sancire in sede di Conferenza Stato-regioni sono stabilite le modalità e procedure necessarie a conformarsi alle prescrizioni dell'articolo 15.

**Art. 16-bis**

**(( (Sospensione o revoca dell'autorizzazione e dell'accreditamento degli Istituti dei tessuti).))**

**((1. La regione o la provincia autonoma competente, ai sensi dell'articolo 6, comma 5, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, sospende l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti nel caso in cui, anche sulla base dei controlli e delle ispezioni previsti dalla legge, sia accertato il mancato rispetto delle prescrizioni di cui all'articolo 15-ter, comma 1. Si procede alla revoca nei casi di maggiore gravità, in particolare nel caso in cui venga compromessa la tracciabilità e, comunque, nei casi di mancato adeguamento a seguito di sospensione o di reiterata inosservanza delle prescrizioni.)) ((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**Art. 17**

Clausola di cedevolezza

**1.** In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione e dall'articolo 16, comma 3, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni del presente decreto legislativo riguardanti ambiti di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano si applicano, nell'esercizio del potere sostitutivo dello Stato e con carattere di cedevolezza, a decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto legislativo nelle regioni e nelle province autonome nelle quali non sia ancora adottata la normativa di attuazione regionale o provinciale e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore di quest'ultima, fermi restando i principi

fondamentali ai sensi dell'articolo 117, comma terzo, della Costituzione.

**Art. 18**

Disposizioni finanziarie

**1.** Ai nuovi o maggiori oneri di cui all'articolo 5 del presente decreto - pari a euro 1.080.000 annui a decorrere dall'anno 2010 - si provvede a valere sulle disponibilità del Fondo di rotazione di cui all'articolo 5 della legge 16 aprile 1987, n. 183, che, a tal fine, vengono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere successivamente riassegnate ai pertinenti capitoli dello stato di previsione del Ministero della salute.

**2.** Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

**3.** Le attività previste dalle restanti norme del presente decreto sono svolte dalle amministrazioni competenti con le risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 25 gennaio 2010

NAPOLITANO

Berlusconi, Presidente del Consiglio dei Ministri

Ronchi, Ministro per le politiche europee

Fazio, Ministro della salute

Frattini, Ministro degli affari esteri

Alfano, Ministro della giustizia

Tremonti, Ministro dell'economia e delle finanze

Fitto, Ministro per i rapporti con le regioni

Visto, il Guardasigilli: Alfano

ALLEGATO I

CRITERI DI SELEZIONE DEL DONATORE DI TESSUTI E/O DI CELLULE

(Articolo 4, comma 1, lettera a))

I criteri di selezione dei donatori di tessuti e cellule sono basati sull'analisi dei rischi connessi all'applicazione terapeutica dei medesimi. Gli indicatori di tali rischi sono individuati mediante la raccolta dell'anamnesi clinica e comportamentale, l'esecuzione di esami fisici, test biologici, accertamento necroscopico (nel caso di donatori deceduti) e qualsiasi altro esame pertinente.
A meno che una valutazione dei rischi documentata ed approvata dalla persona responsabile dell'istituto dei tessuti lo giustifichi, un soggetto non è accettato come donatore qualora ricorra uno dei casi di seguito elencati.

1. Donatore cadavere

1.1. Criteri di esclusione

1.1.1. Causa di morte sconosciuta, (non si applica nel caso in cui l'accertamento necroscopico eseguito dopo il prelievo fornisca informazioni sulla causa di decesso che esclude i criteri di cui al presente

allegato);

1.1.2. Malattie ad eziologia sconosciuta;

1.1.3. Presenza o precedenti manifestazioni di patologie maligne, eccettuato il carcinoma basocellulare primario, il carcinoma in situ della cervice uterina ed alcuni tumori primari del sistema nervoso centrale che sono valutati sulla base della documentazione scientifica. I donatori affetti da patologie maligne possono essere valutati e presi in considerazione per la donazione della cornea tranne nel caso di retinoblastoma, neoplasia ematologica e tumori maligni del segmento anteriore dell'occhio;

1.1.4. Rischio di trasmissione di malattie causate da prioni:

Tale rischio riguarda, per esempio:

a) persone alle quali è stata diagnosticata la malattia di Creutzfeldt-Jakob, o la sua variante, ovvero con antecedenti familiari della malattia di Creutzfeldt-Jakob non iatrogena;

b) persone con un'anamnesi di demenza a rapida progressione, o di malattie neurologiche degenerative, comprese le patologie di origine sconosciuta;

c) riceventi ormoni derivanti dall'ipofisi umana (come gli ormoni della crescita), riceventi innesti di cornea, sclera e dura madre nonché persone che hanno subito interventi neurochirurgici non documentati (nei quali può essere stata utilizzata la dura madre).

Per il rischio di trasmissione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob non possono essere accettati donatori che sono stati sottoposti a intervento chirurgico o trasfusione di sangue o somministrazione di emoderivati nel Regno Unito dal 1980 al 1996;

1.1.5. Infezioni sistemiche che non sono state controllate al momento della donazione, comprese malattie batteriche e infezioni sistemiche virali, fungine e parassitarie o gravi infezioni locali dei tessuti e delle cellule destinati a donazioni. I donatori affetti da setticemia batterica possono essere valutati e presi in considerazione per la donazione degli occhi solo a condizione che le cornee siano destinate ad essere conservate in coltura, al fine di consentire l'individuazione di eventuali contaminazioni del tessuto;

1.1.6. Anamnesi, evidenza clinica o di laboratorio per rischio di trasmissione di HIV, epatite B acuta o cronica (tranne a persone la cui immunità è documentata), epatite C, HTLV I/II o evidenza di altri fattori di rischio connessi a tali infezioni;

1.1.7. Anamnesi positiva per malattie sistemiche autoimmuni croniche che potrebbero pregiudicare la

qualità dei tessuti da prelevare;

1.1.8. Non validità dei risultati dell'esame dei campioni di sangue del donatore per:

a) emodiluizione, conformemente alle specifiche dell'allegato II, sezione 2, qualora non sia disponibile un campione prelevato prima della trasfusione;

b) trattamento a base di agenti immunosoppressivi;

1.1.9. Positività alle prove relative ad altri fattori di rischio connessi a malattie trasmissibili, sulla base di una valutazione dei rischi che tenga conto dei viaggi e dell'esposizione del donatore a tali rischi, nonché della prevalenza locale di malattie infettive;

1.1.10. Presenza sul corpo del donatore di segni fisici che implicano rischio di malattie trasmissibili, secondo quanto descritto nell'allegato IV, punto 1.2.3;

1.1.11. Ingestione o esposizione a sostanze tossiche (quali cianuro, piombo, mercurio o oro) che possano essere trasmesse al ricevente in quantità tali da poterne compromettere la salute;

1.1.12.Vaccinazione recente con virus viventi attenuati, ove il rischio di trasmissione sia ritenuto possibile;

1.1.13. Xenotrapianti.

1.2. Criteri aggiuntivi per donatore pediatrico

1.2.1. I neonati da madri affette da HIV, o che comunque rientrano in uno dei criteri di esclusione di cui alla sezione 1.1, devono essere esclusi dalla donazione fino a che qualsiasi rischio di trasmissione dell'infezione non sia definitivamente escluso.

a) I bambini di età inferiore a 18 mesi, nati da madri affette da HIV, epatite B, epatite C o HTLV, o a rischio di contrarre l'infezione, che sono stati allattati dalle madri nei 12 mesi precedenti, non possono essere considerati donatori, indipendentemente dai risultati degli esami di laboratorio.

b) I bambini nati da madri affette da HIV, epatite B, epatite C o HTLV, o a rischio di contrarre l'infezione, che non sono stati allattati dalle madri nei 12 mesi precedenti e che non risultano affetti da HIV, epatite B, epatite C o HTLV sulla base degli esami analitici o fisici e del controllo delle cartelle cliniche, possono essere ammessi come donatori.

2. Donatore vivente

2.1. Donatore autologo

2.1.1. Nel caso di tessuti e cellule prelevati e destinati ad essere conservati o coltivati, è necessario eseguire gli stessi test di laboratorio minimi previsti per il donatore vivente allogenico.
Eventuali risultati positivi dei test non comportano necessariamente il divieto di conservare, trattare e reimpiantare tessuti, cellule o qualsiasi prodotto derivato, purché sia possibile conservarli isolatamente, al fine di evitare qualsiasi rischio di contaminazione crociata con altri innesti o di contaminazione con agenti occasionali, ovvero di miscellanea.

2.2. Donatore allogenico

2.2.1. Il donatore allogenico è selezionato sulla base dell'anamnesi clinica, delle risposte ad un questionario predisposto e del colloquio con il medico responsabile della selezione o con personale sanitario appositamente formato, operante sotto la responsabilità del predetto conformemente al punto 2.2.2. La valutazione della idoneità alla donazione, effettuata dal medico responsabile, comprende l'analisi dei fattori che possono contribuire ad individuare e ad escludere soggetti la cui donazione può costituire un rischio per la loro salute o un rischio per il ricevente, come la possibilità di trasmettere malattie. Per ogni donazione, la procedura del prelievo non deve interferire con lo stato di salute del donatore, né comprometterlo, così come non deve interferire né compromettere lo stato di salute della madre e del neonato il prelievo della placenta o del sangue cordonale.
2.2.2. I criteri di selezione dei donatori allogenici viventi sono documentati dall'istituto dei tessuti (o dal responsabile del trapianto in caso di distribuzione diretta al ricevente) sulla base del tipo di tessuti e cellule necessari per la donazione, delle condizioni fisiche del donatore, dell'anamnesi medica e comportamentale e dei risultati delle indagini cliniche ed esami di laboratorio relativi allo stato di salute del donatore.
2.2.3. I criteri di esclusione dalla donazione sono quelli indicati dal punto 1.1.2 al punto 1.1.13. La gravidanza e l'allattamento al seno costituiscono motivi di esclusione dalla donazione, tranne che per la placenta e il sangue cordonale. Per la donazione di cellule progenitrici ematopoietiche deve essere anche esclusa la possibilità di trasmissione di patologie ereditarie.
3. Con accordo Stato Regioni sono stabiliti i criteri di selezione dei donatori viventi e deceduti di cellule e tessuti, predisposti dal Centro Nazionale Trapianti e dal Centro Nazionale Sangue, secondo l'ambito di

competenza, conformemente a quanto previsto dal presente decreto.

ALLEGATO II

ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI PER I DONATORI

(Articolo 5, comma 1)

1. Test di laboratorio

1.1. Il donatore di cellule e/o tessuti è sottoposto almeno ai seguenti test:

Anti-HIV-1,2

HBsAg

Anti-HBc

Anti-HCV Ab

Sifilide , come indicato al punto 1.4.

1.2. L'esame degli anticorpi HTLV-I è effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta **((prevalenza))** del virus o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.

1.3. Se il test degli anticorpi anti-HBc risulta positivo e quello dell'HBsAg negativo, sono necessarie ulteriori indagini con una valutazione dei rischi per decidere l'idoneità per uso clinico.

Per le cellule staminali emopoietiche midollari e periferiche e cordonali, la ricerca di anticorpi anti - HBc non è indispensabile nel caso in cui venga effettuato il test NAT per HIV, HBV e HCV, come previsto dalla normativa vigente.

1.4. Per escludere la presenza di un'infezione attiva da Treponema pallidum, deve essere applicato un algoritmo di controllo convalidato. In caso di risultato negativo al test, specifico o non specifico, i tessuti e le cellule possono essere utilizzati. Se si effettua un test non specifico, il risultato positivo non esclude il prelievo o l'utilizzo, se il test di conferma specifico sul treponema è negativo.

Per un donatore risultato positivo in un test specifico del treponema, occorre una valutazione dei rischi approfondita al fine di decidere in merito all'idoneità per uso clinico.

1.5. In determinate circostanze (quali in caso di cardiopatia reumatica, malaria, CMV, toxoplasma, EBV, Trypanosoma cruzi) possono risultare necessari ulteriori esami, in base agli antecedenti del donatore e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati .

1.6. In caso di donatori autologhi, si applica l'allegato I, punto 2.1.1.

2. Requisiti generali per la determinazione dei marcatori biologici

2.1. Gli esami sono effettuati presso laboratori autorizzati e a tal fine accreditati da parte della Regione o della Provincia autonoma, che utilizzano dispositivi diagnostici marcati CE, se richiesto. Il tipo di test impiegato deve essere convalidato per il suo scopo conformemente alle attuali conoscenze scientifiche.

2.2. I test di laboratorio sono effettuati su siero o su plasma del donatore e non su altri fluidi o secrezioni quali umore acqueo o vitreo, a meno che non sia specificamente giustificato dal punto di vista clinico, in tal caso deve essere utilizzato un test convalidato per tale fluido.

2.3. Se il potenziale donatore ha avuto emorragie e recentemente è stato sottoposto a trasfusione di sangue, suoi componenti, colloidi o cristalloidi, l'esame del sangue può non essere valido a causa dell'emodiluizione dei campioni.

È necessario applicare un calcolo algoritmico per valutare il grado di emodiluizione nei casi seguenti:

a) campioni di sangue da donatore vivente: se il sangue, i suoi componenti e/o i colloidi sono stati iniettati entro le 48 ore precedenti il prelievo di sangue e se i cristalloidi sono stati iniettati un'ora prima del prelievo;

b) campioni di sangue da donatore cadavere: se il sangue, i suoi componenti e/o i colloidi sono stati iniettati entro le 48 ore precedenti il decesso e se i cristalloidi sono stati iniettati un'ora prima del decesso.

Gli istituti dei tessuti possono accettare tessuti e cellule di donatori con una diluizione del plasma superiore al 50 % solo se utilizzano procedure di analisi convalidate per il plasma o se dispongono di un campione precedente la trasfusione.

2.4. In caso di donatore cadavere, i campioni di sangue sono prelevati immediatamente prima del

decesso, oppure, se ciò non è possibile, il prelievo dei campioni va effettuato quanto prima e in ogni caso entro 24 ore dal decesso.

2.5. a) Nel caso di donatore vivente, i campioni di sangue sono prelevati contemporaneamente alla donazione, oppure, se non è possibile, entro 7 giorni dalla donazione (si tratta del «campione della donazione»).

b) Ove tessuti e cellule di donatore allogenico vivente possano essere conservati per lunghi periodi, è necessario ripetere il prelievo dei campioni e gli esami dopo un intervallo di 180 giorni dal prelievo. In caso di ripetizione degli esami, il campione della donazione può essere prelevato sino a 30 giorni prima e 7 giorni dopo la donazione.

c) Se tessuti e cellule di donatore allogenico vivente non possono essere conservati per lunghi periodi e risulta quindi impossibile ripetere il campionamento, si applica la procedura di cui alla lettera a).

2.6. Se il «campione della donazione» di un donatore vivente, di cui alla lettera a) del punto 2.5, è anche sottoposto a test per HIV, HBV e HCV mediante la tecnica per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT), non è necessario ripetere l'esame dei campioni di sangue a 180 giorni dal prelievo. La ripetizione degli esami non è richiesta neppure se il trattamento comprende una fase di inattivazione convalidata per i virus interessati.

2.7. In caso di prelievo di cellule staminali del midollo osseo e del sangue periferico, ivi compreso il sangue da cordone ombelicale, i campioni di sangue sono prelevati a fini di analisi nei 30 giorni precedenti la donazione e sono testati secondo le disposizioni vigenti in materia di attività trasfusionali.

2.8 Nel caso di donatori neonati, i test biologici possono essere effettuati sulla madre del donatore, al fine di evitare interventi medici inutili sul bambino.

ALLEGATO III

CRITERI DI SELEZIONE ED ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI

PER I DONATORI DI CELLULE RIPRODUTTIVE

(Articolo 4, lettera b) - Articolo 5, comma 2)

1. Donazione del partner destinata all'impiego diretto

In caso di donazione da parte del partner di cellule riproduttive destinate all'impiego diretto, non occorre applicare i criteri di selezione dei donatori né effettuare gli esami di laboratorio, salvo che non vi sia rischio di trasmissione di infezioni a terzi.

2. **((Donazione del partner (casi diversi dall'impiego diretto) e donazione da persone diverse dal partner)) (( A. Donazione del partner (casi diversi dall'impiego diretto) ))** Le cellule riproduttive lavorate e/o conservate e le cellule riproduttive che daranno origine ad embrioni **((...))** sono conformi ai seguenti criteri.

2.1. Il medico clinico che segue il donatore deve definire e documentare, sulla base dell'anamnesi dello stesso e delle indicazioni terapeutiche, una giustificazione della donazione e la sua sicurezza per il ricevente e per gli eventuali bambini che possono nascere.

2.2. Al fine di valutare il rischio di contaminazioni incrociate, vanno effettuati i seguenti test biologici: Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV Ab.

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.

2.3. Ove i risultati dei test dell'HIV 1 e 2, dell'epatite B o dell'epatite C siano positivi oppure non disponibili, o qualora risulti che il donatore comporta un rischio d'infezione, occorre predisporre un sistema di conservazione separata.

2.4. L'esame degli anticorpi HTLV-I 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.

2.5. 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. in caso di cardiopatia reumatica, malaria, CMV, T. cruzi).

2.6. I risultati positivi non impediscono necessariamente la donazione del partner in base alla normativa

vigente.

**((B. Donazione da persone diverse dal partner.**

**La donazione di cellule riproduttive da parte di persone diverse dal partner deve soddisfare i seguenti criteri e modalità.**

**2.1. La donazione di cellule riproduttive è consentita ai soggetti di sesso maschile di età non inferiore ai diciotto anni e non superiore ai quaranta anni e ai soggetti di sesso femminile di età non inferiore ai venti anni e non superiore ai trentacinque anni. Le cellule riproduttive donate da un medesimo donatore non possono 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.**

**La selezione dei donatori avviene sulla base dell'anamnesi sanitaria e medica compiuta anche sulla base di un questionario cui gli stessi sono sottoposti e di un colloquio individuale con il medico responsabile della selezione o con personale sanitario appositamente formato, anche in materia di protezione dei dati personali, operante sotto la responsabilità del predetto medico responsabile. Tale valutazione deve comprendere fattori rilevanti che possono contribuire a individuare e ad escludere le persone la cui donazione può costituire un rischio sanitario per gli altri, come la possibilità di trasmettere malattie, rischi sanitari per i donatori stessi, quali ad esempio superovulazione, possibili reazioni alla somministrazione di sedativi o rischi associati all'intervento per il prelievo di ovociti, oppure conseguenze psicologiche per il donatore.**

**La donatrice di ovociti non può essere sottoposta ad un numero di cicli di stimolazioni ovariche superiore a sei. In ogni caso, a tutela della salute della donatrice devono essere previsti specifici monitoraggi periodici.**

**I limiti relativi all'età dei donatori, al numero delle donazioni degli ovociti e dei gameti maschili e al numero delle stimolazioni ormonali cui può essere sottoposta la donatrice, nonché al numero delle nascite scaturenti dal medesimo donatore, sono oggetto di verifica almeno triennale sulla base dei risultati dell'esperienza, della ricerca e delle migliori pratiche della scienza medica seguite anche in sede internazionale, avvalendosi, per la verifica dei limiti al numero delle nascite scaturenti dal medesimo donatore, anche delle competenze dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT), ai fini dei**

**successivi aggiornamenti del presente regolamento.**

**Il trattamento dei dati personali è effettuato in conformità ai principi di finalità del trattamento, di indispensabilità e necessità, di proporzionalità, pertinenza e non eccedenza dei dati personali trattati e nel rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, anche sotto il profilo della sicurezza del trattamento del dato.**

**2.2. I donatori di cellule riproduttive devono risultare negativi ai test per l'HIV 1 e 2, l'HCV, l'HBV e la sifilide, effettuati su un campione di siero o di plasma conformemente all'allegato II, punto 1.1. I donatori di sperma devono inoltre risultare negativi al test per la clamidia, effettuato su un campione di urina mediante la tecnica per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT).**

**2.3. L'esame degli anticorpi HTLV-I 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 dei medesimi siano originari di tali aree.**

**2.4. In determinate circostanze, sulla base delle valutazioni del medico, possono risultare necessari ulteriori esami in base agli antecedenti del donatore e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati.**

**2.5. In caso di donatori autologhi, si applicano le norme di cui all'allegato I, punto 2.1.1.**

**2.6. Ai fini dello screening genetico di geni autosomici recessivi risultati prevalenti nel contesto etnico del donatore in base a evidenze scientifiche internazionali, nonché di una valutazione del rischio di trasmissione di patologie ereditarie che risultano presenti nella famiglia del donatore, sono effettuati una visita di genetica medica con relazione scritta, il test per la fibrosi cistica ed eventuali ulteriori esami, compreso l'esame del cariotipo, ritenuti necessari sulla base della predetta visita, previa acquisizione dell'autorizzazione da parte del medesimo donatore, nel rispetto della normativa vigente sul consenso informato e delle disposizioni europee e nazionali in materia di trattamento dei dati personali, che consentono il trattamento dei dati relativi alla salute e di quelli genetici, in presenza di una delle condizioni di cui al paragrafo 2 dell'articolo 9 del regolamento (UE) 2016/679 nonché in conformità alle misure di garanzia adottate ai sensi dell'articolo 2-septies del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Nel caso in cui, dopo aver effettuato la donazione, il donatore venga a conoscenza di essere affetto o portatore di malattie trasmissibili mediante fecondazione eterologa, di cui è ragionevole ipotizzare la presenza**

**antecedente alla donazione, è tenuto ad informarne tempestivamente la struttura presso la quale ha effettuato la donazione stessa.**

**2.7. Alla coppia che accede alle tecniche di procreazione assistita di tipo eterologo vanno fornite informazioni dettagliate e illustrati con chiarezza i rischi associati ad essa, nonché le misure adottate per attenuarli. In particolare, la coppia deve essere informata in merito agli esami clinici cui è stato sottoposto il donatore, dei relativi test effettuati e del fatto che tali esami non possono garantire, in modo incontrovertibile, l'assenza di patologie per il nascituro. Nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di trattamento dei dati personali, è salvaguardata la riservatezza del donatore, specie mediante l'adozione di un sistema di identificazione indiretta del medesimo.))**

3. Prescrizioni generali da osservare per la determinazione dei marcatori biologici

3.1. I test **((di cui al punto 2))** vanno effettuati conformemente all'allegato II, punti 2.1 e 2.2.

**((3.2. Nel caso delle donazioni del partner (casi diversi dall'impiego diretto), i campioni di sangue vanno prelevati non oltre novanta giorni prima del prelievo ovvero della raccolta dei gameti e ripetuti ogni sei mesi durante il trattamento. Nel caso di crioconservazione dei gameti e degli embrioni non è necessaria la ripetizione dei test.)) ((3.3. Nel caso delle donazioni di persone diverse dal partner, i campioni di sangue vanno prelevati al momento della donazione.**

**Nel caso della donazione di gameti femminili, il momento della donazione può essere considerato il primo giorno dell'inizio della stimolazione e i campioni di sangue possono essere raccolti in questo momento.**

**3.4. I gameti donati da persone diverse dal partner sono messi in quarantena per almeno centottanta giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. Non si ricorre alla quarantena se il campione di sangue prelevato al momento della donazione viene sottoposto anche a test con tecnica di amplificazione nucleica (NAT) per HIV, HBV, e HCV, ferma restando l'effettuazione dei test seriologici al momento della donazione. La ripetizione degli esami non è richiesta neppure se il trattamento comprende una fase di inattivazione convalidata per i virus interessati.**

**In ogni caso, i risultati dei test sui donatori devono essere disponibili prima dell'utilizzo dei gameti.))**

ALLEGATO IV

PROCEDURE RELATIVE ALLA DONAZIONE E ALL'APPROVVIGIONAMENTO DI TESSUTI E/O DI CELLULE E RICEVIMENTO PRESSO L'ISTITUTO DEI TESSUTI (Articolo 6)

1. Procedure relative alla donazione e all'approvvigionamento

1.1. Consenso alla donazione e identificazione del donatore

1.1.1. Prima di procedere all'approvvigionamento di tessuti e cellule, un sanitario qualificato ed autorizzato a tal fine conferma ed indica:

a) che la manifestazione di volontà al prelievo è stata ottenuta in conformità a quanto previsto dall'articolo 13 del Decreto Legislativo n. 191/2007;

b) le modalità attraverso le quali è stata accertata l'identità del donatore e da chi.

1.1.2. Nel caso di donatore vivente, il medico responsabile della selezione, o personale sanitario appositamente formato operante sotto la responsabilità del predetto, che raccoglie informazioni sull'anamnesi, si accerta che il donatore nel corso del colloquio:

a) abbia compreso le informazioni fornite;

b) abbia avuto l'opportunità di porre domande e abbia ricevuto risposte esaurienti;

c) abbia confermato che tutte le informazioni e le risposte fornite sono veritiere.

1.2. Valutazione del donatore (questa sezione non si applica alle donazioni di cellule riproduttive da parte del partner e ai donatori autologhi)

1.2.1. Il medico responsabile della selezione, o personale sanitario appositamente formato operante sotto la responsabilità del predetto, raccoglie e registra tutte le informazioni relative all'anamnesi medica e comportamentale del donatore secondo le disposizioni di cui alla sezione 1.4.

1.2.2. Informazioni esaustive sullo stato di salute del donatore possono essere ottenute attraverso diverse fonti, compreso almeno un colloquio diretto con il donatore (nel caso di donatore vivente), e se applicabile, anche attraverso:

a) la cartella clinica del donatore,

b) un colloquio con persona che conosceva bene il donatore (nel caso di donatore deceduto)

c) un colloquio con il medico curante,

d) un colloquio con il medico generico,

e) il referto dell'accertamento necroscopico.

1.2.3. In caso di donatore cadavere e, ove risulti giustificato, nel caso di donatore vivente, deve essere eseguito un esame fisico del corpo, al fine di rilevare eventuali segni sufficienti di per sé ad escludere la donazione o comunque da valutare alla luce della storia clinica e comportamentale del medesimo.

1.2.4. I dati completi relativi al donatore sono esaminati, valutati e firmati dal medico responsabile della selezione ai fini del giudizio di idoneità.

1.3. Procedure relative all'approvvigionamento di tessuti e cellule

1.3.1. Le procedure di approvvigionamento debbono essere adeguate al tipo di donatore e al tipo di tessuti o cellule donati. Deve, in ogni caso, essere garantita la sicurezza del donatore vivente.

1.3.2. Le procedure di approvvigionamento si svolgono in modo tale da salvaguardare le proprietà dei tessuti e delle cellule necessarie per l'uso clinico finale e nel contempo da ridurre i rischi di contaminazione microbiologica durante il processo, in particolare quando tessuti e cellule non possono essere sterilizzati.

1.3.3. In caso di donazioni da donatore cadavere, l'accesso all'area prelievo deve essere limitato. È necessario disporre di un campo sterile locale, dotato di teli sterili. L'abbigliamento del personale autorizzato al prelievo deve essere adeguato al tipo di prelievo, deve essere fornito di abiti e guanti sterili, di schermi per il viso o di maschere di protezione.

1.3.4. In caso di donatore cadavere, è necessario indicare il luogo dell'approvvigionamento e l'intervallo di tempo intercorso tra il decesso e il prelievo, al fine di garantire che siano salvaguardate le proprietà biologiche e fisiche necessarie dei tessuti o delle cellule.

1.3.5. Dopo il prelievo dei tessuti o delle cellule, il corpo del donatore cadavere deve essere ricomposto in modo che sia ripristinato il più possibile l'aspetto anatomico originario.

1.3.6. Qualsiasi incidente avvenuto durante il prelievo che abbia danneggiato o che possa aver danneggiato il donatore vivente nonché il risultato delle indagini volte ad accertarne le cause sono registrati ed analizzati.

1.3.7. È necessario predisporre adeguate misure e procedure tese ad evitare il rischio di contaminazione dei tessuti o delle cellule da parte di personale eventualmente affetto da malattie trasmissibili.

1.3.8. Per il prelievo di tessuti e cellule sono utilizzati strumenti e dispositivi sterili. Tali strumenti e dispositivi devono essere di qualità, convalidati o espressamente certificati ed a tal fine abitualmente utilizzati.

1.3.9. Nel caso di impiego di strumenti riutilizzabili, deve essere predisposta una procedura convalidata per la pulizia e sterilizzazione, al fine di eliminare eventuali agenti infettivi.

1.3.10. Ove possibile, sono impiegati soltanto dispositivi medici marcati CE, il personale sanitario addetto alle attività di prelievo riceve adeguata formazione sull'utilizzo di tali dispositivi.

1.4. Documentazione del donatore

1.4.1. Per ogni donatore deve essere predisposta una cartella contenente:

a) dati anagrafici (nome, cognome, luogo e data di nascita). Se nella donazione sono coinvolti una madre e un bambino, i dati relativi alla madre e al bambino.

b) età, sesso, anamnesi clinica e comportamentale (le informazioni raccolte devono essere sufficienti a consentire l'applicazione dei criteri di esclusione se necessario);

c) se necessario, l'esito dell'esame fisico del corpo;

d) formula relativa all'emodiluizione, se richiesta;

e) modulo relativo al consenso o alla manifestazione di volontà alla donazione;

f) dati clinici, risultati di esami di laboratorio e risultati di altri test effettuati;

g) nel caso in cui sia stato eseguito accertamento necroscopico, i risultati devono essere annotati nella cartella (nel caso di tessuti e cellule che non possono essere conservati per lunghi periodi, deve essere registrato un preliminare resoconto orale dell'accertamento e annotato nella documentazione che l'autopsia è in corso);

h) per i donatori di cellule progenitrici ematopoietiche, va documentata l'idoneità del donatore al ricevente scelto.

Per donazioni senza un preciso destinatario, ove l'organizzazione responsabile dell'approvvigionamento abbia un accesso limitato ai dati del ricevente, al centro trapianti devono essere forniti i dati del donatore necessari a confermare l'idoneità.

1.4.2. L'organizzazione in cui si effettua il prelievo trasmette all'istituto dei tessuti relazione e documentazione inerenti al prelievo. Tale documentazione deve comprendere almeno:

a) denominazione e indirizzo dell'istituto dei tessuti cui sono destinati i tessuti o le cellule;

b) dati identificativi del donatore, nonché il modo in cui è stato identificato e da chi;

c) descrizione e identificazione dei tessuti e delle cellule prelevati (compresi i campioni destinati alle analisi);

d) generalità del sanitario responsabile del prelievo, compresa la firma;

e) data, ora (se necessario, d'inizio e di conclusione) e luogo del prelievo nonché procedura impiegata (POS) ed eventuali incidenti verificatisi; se necessario descrizione dell'area fisica in cui è stato effettuato il prelievo;

f) nel caso di donatore cadavere, condizioni in cui viene conservato lo stesso: refrigerato (o no), se sì: ora d'inizio e fine della refrigerazione, nonché data e ora della morte;

g) numero del lotto o d'identificazione dei reagenti nonché soluzioni adottate durante il trasporto.

Qualora lo sperma sia prelevato a casa, la relazione sul prelievo deve indicarlo e si deve figurare solo:

a) denominazione e indirizzo dell'istituto dei tessuti cui sono destinati i tessuti o le cellule;

b) dati d'identificazione del donatore.

La data e l'ora del prelievo possono essere indicati, ove possibile.

1.4.3. Tutti i registri devono essere chiari e leggibili, protetti da modifiche non autorizzate, conservati e facilmente recuperabili nella forma originale durante tutto il periodo di conservazione, conformemente alle disposizioni vigenti in materia di tutela della riservatezza.

1.4.4. I registri dei donatori, necessari ai fini di una completa tracciabilità, sono conservati per almeno 30 anni dopo l'uso clinico o dopo la scadenza o eliminazione del tessuto o cellula in un archivio adeguato, approvato dall'autorità regionale competente.

1.5. Confezionamento

1.5.1. Dopo l'approvvigionamento, tutti i tessuti e le cellule prelevati sono confezionati in modo da evitare il rischio di contaminazione e conservati a temperature che garantiscono il mantenimento delle loro caratteristiche e funzioni biologiche. Il confezionamento deve inoltre evitare la contaminazione del personale incaricato della sua effettuazione nonché di quello incaricato del trasporto di tessuti e cellule.

1.5.2. Le cellule o i tessuti confezionati sono spediti in contenitore idoneo al trasporto di materiali biologici e in grado di salvaguardare la sicurezza e la qualità dei tessuti e delle cellule in esso contenuti.

1.5.3. Eventuali campioni di tessuti o di sangue che accompagnano i materiali a fini di analisi devono essere accuratamente etichettati per garantire l'identificazione del donatore e devono recare

l'indicazione dell'ora in cui sono stati prelevati.

1.6. Etichettatura dei tessuti o delle cellule prelevati

Al momento del prelievo, ogni imballaggio contenente tessuti e cellule deve essere etichettato. Il contenitore primario dei tessuti o delle cellule deve recare l'identificazione o il codice della donazione e l'indicazione del tipo di tessuti o di cellule. Ove le dimensioni del contenitore lo consentano, sono inoltre fornite le seguenti informazioni:

a) data (e, ove possibile, ora) della donazione;

b) avvertenze;

c) tipo di additivi (se pertinente);

d) in caso di donatori autologhi, l'etichetta deve recare la dicitura «solo per uso autologo»;

e) in caso di donazioni con destinatario, l'etichetta deve identificare il ricevente scelto. Se le informazioni di cui alle precedenti lettere da a) a e) non possono essere indicate nell'etichetta del contenitore primario, vanno fornite in un foglio separato che accompagna il contenitore.

1.7. Etichettatura del contenitore usato per il trasporto

Ove i tessuti e le cellule siano trasportati da un intermediario, ogni contenitore usato per il trasporto deve essere etichettato e recare le seguenti indicazioni:

a) le diciture: TESSUTI E CELLULE e MANIPOLARE CON CAUTELA;

b) l'identificazione dell'istituto dal quale viene spedito l'imballaggio (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare in caso di problemi;

c) l'identificazione dell'istituto dei tessuti di destinazione (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare per la consegna del contenitore;

d) data e ora d'inizio del trasporto;

e) descrizione delle condizioni di trasporto con riguardo alla qualità e alla sicurezza dei tessuti 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;

h) in caso di donatori autologhi, la seguente dicitura: SOLO PER USO AUTOLOGO;

i) avvertenze sulle condizioni di conservazione (come NON CONGELARE).

2. Ricevimento dei tessuti e delle cellule presso l'istituto dei tessuti

2.1. Quando i tessuti e le cellule prelevati arrivano presso l'istituto dei tessuti, occorre effettuare una verifica documentata della conformità dei materiali inviati, comprese le condizioni di trasporto, l'imballaggio, l'etichettatura nonché la documentazione e i campioni acclusi, alle disposizioni del presente allegato e alle specifiche dell'istituto ricevente.

2.2. Ciascun istituto deve assicurare che i tessuti e le cellule ricevuti siano tenuti in quarantena finchè tali materiali e la relativa documentazione siano stati ispezionati o altrimenti verificati secondo le prescrizioni. L'esame delle informazioni inerenti al donatore e al prelievo nonché la conseguente accettazione della donazione sono effettuati da personale debitamente autorizzato.

2.3. Ciascun istituto dei tessuti deve disporre di linee di condotta e di specifiche documentate in base alle quali verifica ogni invio di tessuti e di cellule, inclusi i campioni. Tale documentazione comprende le prescrizioni tecniche citate e altri criteri che l'istituto dei tessuti ritiene essenziale ai fini della salvaguardia di un'adeguata qualità.

L'istituto dei tessuti deve disporre di procedure documentate per la gestione e la separazione dei materiali non conformi o con risultati delle analisi incompleti, al fine di garantire che non sussistono rischi di contaminazione per altri tessuti e cellule lavorati, conservati o stoccati.

2.4. Tra i dati che l'istituto dei tessuti deve registrare (tranne in caso di donatori di cellule riproduttive destinate alla donazione al partner) rientrano:

a) l'assenso o autorizzazione, in particolare lo scopo per cui possono essere impiegati i tessuti e le cellule (ovvero uso terapeutico o uso di sperimentazione clinica, oppure uso sia terapeutico che di sperimentazione clinica) e qualsiasi istruzione specifica relativa all'eliminazione se i tessuti o le cellule non sono utilizzati per scopo a cui erano destinati;

b) tutta le documentazione prescritta riferita all'approvvigionamento e alla selezione del donatore, secondo quanto indicato nella sezione sulla documentazione del donatore;

c) i risultati dell'esame fisico, dei test di laboratorio e degli altri esami (quali il referto dell'autopsia, ove sia stata effettuata ai sensi del punto 1.2.2.);

d) per i donatori allogenici, un riesame debitamente documentato dell'intera valutazione del donatore sulla base dei criteri di selezione effettuato da personale autorizzato ed esperto;

e) in caso di colture di cellule destinate all'uso autologo, indicazione di eventuali allergie a medicinali del ricevente (per esempio agli antibiotici).

2.5. Per quanto riguarda le cellule riproduttive destinate alla donazione al partner, i dati che l'istituto dei tessuti deve registrare comprendono:

a) l'autorizzazione, in particolare lo scopo per cui possono essere impiegati i tessuti e le cellule (per esempio, solo per uso terapeutico o per sperimentazione clinica) e qualsiasi istruzione specifica relativa all'eliminazione, se i tessuti o le cellule non sono utilizzati per scopo a cui erano destinati;

b) generalità e caratteristiche del donatore: tipo di donatore, età, sesso, presenza di fattori di rischio **((. . .))**;

c) luogo del prelievo;

d) tessuti e cellule prelevati e relative caratteristiche.

ALLEGATO V

Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti

(Articolo 8)

A. Organizzazione e gestione

1. L'ente a cui afferisce l'Istituto dei tessuti ne designa la persona responsabile, che abbia le qualifiche e le responsabilità di cui all'articolo 17 del Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n 191.

2. L'istituto dei tessuti si dota di una struttura organizzativa e di procedure operative adeguati alle attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento; un organigramma definisce chiaramente i rapporti in materia di responsabilità e di obblighi di riferire.

3. Ogni istituto dei tessuti, conformemente a quanto previsto dall'art. 17, c. 1, lett. a), del suddetto decreto legislativo n. 191/2007, si pone in grado di avvalersi di un medico qualificato per prestare consulenze, supervisionare le attività mediche dell'istituto, quali la selezione dei donatori, la verifica

degli esiti clinici dei tessuti e delle cellule applicati o eventualmente interagire con gli utenti clinici.

4. Un sistema documentato di gestione della qualità è applicato alle attività per le quali si richiede l'autorizzazione e l'accreditamento, conformemente a quanto previsto dal presente decreto.

5. L' istituto dei tessuti garantisce l'individuazione e la minimizzazione dei rischi, ivi compresi quelli specificamente relativi alle procedure, ambiente e stato di salute del personale dell'istituto dei tessuti, inerenti all'uso e alla manipolazione di materiale biologico, coerentemente con il mantenimento di qualità e sicurezza adeguate alla destinazione prevista dei tessuti e cellule.

6. Gli accordi tra istituti dei tessuti e terzi sono stipulati in conformità a quanto previsto dall'articolo 24 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191. Tali accordi specificano i termini del rapporto e le responsabilità, nonché i protocolli da seguire per corrispondere alle specifiche di funzionamento richieste.

7. Con la supervisione della persona responsabile, è predisposto un sistema documentato per confermare la conformità di tessuti e cellule ad adeguate specifiche di sicurezza e qualità per il rilascio e la distribuzione.

8. In caso di cessazione delle attività gli accordi conclusi e le procedure adottate in conformità ai disposti dell'articolo 21, comma 5, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, comprendono anche i dati sulla rintracciabilità e i materiali relativi alla qualità e alla sicurezza di cellule e tessuti.

9. Presso ogni istituto dei tessuti è predisposto un sistema documentato che garantisce l'identificazione di ciascuna unità di tessuto o cellule in tutte le fasi delle attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento.

B. Personale

1. L' istituto dei tessuti è dotato di personale in numero sufficiente e qualificato per lo svolgimento dei compiti assegnati.

La competenza del personale è valutata ad intervalli di tempo adeguati, specificati nell'ambito del sistema di qualità.

2. Le funzioni di tutto il personale sono regolate in modo da risultare chiare, documentate ed aggiornate. I relativi compiti, competenze e responsabilità sono definiti in modo da risultare ben documentati e compresi.

3. L'istituto dei tessuti garantisce una formazione iniziale del personale e gli aggiornamenti occorrenti nel caso di modifica delle procedure o di sviluppo delle conoscenze scientifiche, nonché possibilità di adeguata crescita professionale.

Il programma di formazione garantisce e documenta che ciascun soggetto:

a) abbia dimostrato competenza nello svolgimento dei compiti assegnati;

b) abbia conoscenza e comprensione adeguate dei procedimenti e dei principi scientifici e tecnici afferenti ai compiti assegnati;

c) comprenda il quadro organizzativo, il sistema di qualità e le norme di salute e sicurezza dell'istituto in cui opera;

d) sia adeguatamente informato del più ampio contesto etico, legislativo e normativo del proprio lavoro.

C. Attrezzature e materiali

1. La progettazione e la manutenzione delle attrezzature e i materiali corrispondono alle destinazioni d'uso previste e sono predisposte in modo da minimizzare ogni rischio per i riceventi e il personale.

2. Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici sono identificati e convalidati, 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, livello di contaminazione microbica) sono identificati e sottoposti in modo adeguato a osservazioni, vigilanza, allarmi ed agli eventuali interventi correttivi necessari per individuare 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 sono tarate su un parametro di riferimento reperibile, qualora esista.

3. Le attrezzature nuove e quelle riparate sono controllate al momento dell'installazione e collaudate prima dell'uso. I risultati dei controlli sono documentati.

4. Periodicamente è necessario procedere alla manutenzione, alla pulizia, alla disinfezione e all'igienizzazione di tutte le attrezzature critiche e alla registrazione delle operazioni effettuate.

5. Per ogni attrezzatura critica è necessario disporre di norme di funzionamento, con indicazioni

dettagliate di come intervenire in caso di disfunzioni o guasti.

6. Le norme per le attività di cui si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento indicano dettagliatamente le specifiche di tutti i materiali e i reagenti critici. Sono in particolare definite le specifiche per gli additivi (ad esempio soluzioni) e i materiali d'imballaggio. I reagenti e i materiali critici corrispondono alle prescrizioni e alle specifiche documentate e, se del caso, alle prescrizioni del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46, recante "Attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici" e del decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332, recante "Attuazione della direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro".

D. Servizi e locali

1. Un istituto dei tessuti possiede servizi adeguati allo svolgimento delle attività per le quali è richiesta l'autorizzazione e l'accreditamento, in conformità ai parametri stabiliti dal presente decreto .

2. Quando tali attività comprendono la lavorazione di tessuti e cellule a contatto con l'ambiente, le stesse si svolgono in un ambiente di specifica qualità e pulizia dell'aria, al fine di minimizzare i rischi di contaminazione, compresa la contaminazione incrociata tra donazioni. L'efficacia delle misure intraprese è convalidata e controllata.

3. Fatte salve le disposizioni indicate al punto 4, se i tessuti o le cellule vengono a contatto con l'ambiente durante la lavorazione senza essere poi sottoposti a procedimento di inattivazione microbica, per la qualità dell'aria è prescritto quale requisito un numero di particelle e un numero di colonie microbiche equivalente a quelli di grado A di cui all'allegato 1 della guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice: GMP), e al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante " Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", con un ambiente di fondo adeguato alla lavorazione dei tessuti/cellule interessati, ma almeno equivalente a GMP di grado D in termini di numero di particelle e di colonie microbiche.

4. Condizioni ambientali meno rigorose di quelle sopraindicate 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 (ad esempio perché nella zona di lavorazione occorrono attrezzature specifiche non del tutto compatibili con il grado A).

5. Ai fini di quanto prescritto nelle lettere a), b), c) e d) del punto 4 riguardo all'ambiente, è necessario dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto corrisponda alla qualità e sicurezza richieste, prendendo almeno in considerazione la destinazione prevista, le modalità di applicazione e lo stato immunitario del ricevente.

In ciascun reparto dell'istituto dei tessuti sono resi disponibili indumenti ed attrezzature adeguati per la protezione e l'igiene personali, insieme ad istruzioni scritte relative all'igiene e all'abbigliamento.

6. Quando le attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento comportano lo stoccaggio di tessuti e cellule, sono definite le condizioni di stoccaggio necessarie per mantenere le proprietà richieste per i tessuti e cellule, compresi i corrispondenti parametri, relativi a temperatura, umidità o qualità dell'aria.

7. I parametri critici, quali: temperatura, umidità, qualità dell'aria, sono essere controllati, sorvegliati e registrati per dimostrarne la corrispondenza con le specifiche condizioni di stoccaggio.

8. È necessario predisporre servizi di stoccaggio che separino e distinguano nettamente i tessuti e le cellule precedenti il rilascio/in quarantena da quelli rilasciati e da quelli scartati, al fine di prevenirne la confusione e la contaminazione incrociata. Nei locali di stoccaggio di tessuti e cellule sia in quarantena che rilasciati, è necessario predisporre zone o dispositivi di stoccaggio fisicamente separati o isolamenti di sicurezza all'interno del dispositivo per la tenuta di determinati tessuti e cellule prelevati conformemente a criteri speciali.

9. L'istituto dei tessuti dispone di un regolamento e di procedure scritte per l'accesso controllato, la pulizia, la manutenzione e lo smaltimento dei rifiuti, nonché per garantire la riorganizzazione della prestazione dei servizi in situazioni di emergenza.

E. Documentazione e registrazioni

1. L'istituto dei tessuti organizza un sistema in grado di fornire la documentazione, chiaramente definita ed efficace, registrazioni, schede corrette nonché procedure operative standard (POS) per le attività di cui si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento. Tutti i documenti sono periodicamente verificati ed essere conformi ai parametri indicati dal presente decreto. Il sistema garantisce la standardizzazione dell'attività svolta e la rintracciabilità di tutte le sue fasi, ovvero codifica, idoneità di donatori, approvvigionamento, lavorazione, conservazione, stoccaggio, trasporto, distribuzione o smaltimento, compresi gli aspetti relativi al controllo di qualità e alla garanzia di qualità.
2. Il materiale, le attrezzature e il personale coinvolti in ogni attività critica sono identificati e registrati.
3. Negli istituti dei tessuti tutte le modifiche dei documenti sono verificate, datate, approvate, documentate ed eseguite da personale a tal fine autorizzato.
4. È istituita una procedura scritta per il controllo dei documenti, in grado di fornire la storia delle loro verifiche e modifiche, garantendo nel contempo l'utilizzo solo della versione in corso.
5. È necessario dimostrare l'attendibilità delle registrazioni e che le stesse rappresentano correttamente i risultati.
6. Le registrazioni sono rese leggibili, indelebili e possono essere manoscritte, con la possibilità di avvalersi di altro sistema convalidato, quale il supporto elettronico o il microfilm.
7. Fatto salvo quanto disposto dall'articolo 14 (9), comma 2, tutte le registrazioni, dati grezzi compresi, critiche per la sicurezza e la qualità dei tessuti e cellule sono conservate, per garantirne l'accessibilità, per almeno 10 anni dopo la data di scadenza, l'uso clinico o lo smaltimento.
8. Le registrazioni soggiacciono alle prescrizioni dettate dall'articolo 14 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, in tema di protezione dei dati e tutela della riservatezza. L'accesso alla documentazione e ai dati è limitato ai soggetti autorizzati dalla persona responsabile, nonché all'autorità competente nel caso di ispezioni e di misure di controllo.

F. Verifica della qualità

1. L'istituto dei tessuti predispone un sistema di verifica delle attività per le quali si richiede l'autorizzazione e l'accreditamento. Le verifiche, finalizzate ad accertare l'osservanza dei protocolli approvati e delle prescrizioni normative, sono eseguite in modo autonomo almeno ogni due anni da persone espressamente qualificate e competenti. I risultati e gli interventi correttivi sono documentati.

2. Gli scostamenti rispetto ai parametri di qualità e sicurezza richiesti sono oggetto di indagini documentate, comprendenti anche decisioni relative ad eventuali interventi correttivi e preventivi.
Il destino dei tessuti e delle cellule non conformi è deciso seguendo procedure scritte con la supervisione della persona responsabile, e viene poi registrato. Tutti i tessuti e le cellule interessati sono identificati, in modo da poterne rispondere.
3. Gli interventi correttivi sono documentati, avviati e completati con puntualità ed efficacia. L'efficacia degli interventi preventivi e correttivi intrapresi è oggetto di specifica valutazione.
4. L'istituto dei tessuti predispone procedimenti di verifica del funzionamento del sistema di gestione della qualità per garantirne il progresso costante e sistematico.

ALLEGATO VI

Prescrizioni per l'autorizzazione di procedimenti di preparazione di tessuti e cellule negli istituti di tessuti
(Articolo 9 )

1. L'autorità regionale competente autorizza ogni procedimento di preparazione di tessuti e cellule dopo aver valutato i criteri di selezione del donatore e le procedure di approvvigionamento, i protocolli relativi a ciascuna fase del procedimento, i criteri di gestione della qualità e i criteri quantitativi e qualitativi definitivi per i tessuti e le cellule. Tale valutazione si basa almeno sulle prescrizioni del presente allegato.

A. Ricevimento dei tessuti e cellule
L'istituto dei tessuti riceve tessuti e cellule prelevati rispondenti ai requisiti previsti dal presente decreto
.

B. Lavorazione

Nel caso in cui le attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento comprendano la lavorazione di tessuti e cellule, l'istituto dei tessuti si attiene alle procedure e ai criteri seguenti:

1. Le procedure di lavorazione critiche sono convalidate e tali da non rendere i tessuti o le cellule clinicamente inefficaci o nocivi per il ricevente. La convalida si basa su studi eseguiti dall'istituto stesso o su dati tratti da studi pubblicati, o, nel caso di procedure di lavorazione pienamente affermate, sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi all'impiego di tessuti forniti dall'istituto.

2. È prescritta la dimostrazione che il procedimento di convalida possa essere svolto in modo coerente ed efficace nell'ambito dell'istituto dei tessuti ad opera del personale ivi operante.

3. Le procedure sono documentate nelle POS, che si attengono al metodo convalidato e ai parametri stabiliti dal presente decreto, conformemente all'allegato V, parte E, punti da 1 a 4.

4.L'istituto dei tessuti garantisce che tutti i procedimenti si svolgano in conformità alle POS approvate.

5. Qualora ai tessuti o cellule venga applicato un procedimento di inattivazione microbica, esso va specificato, documentato e convalidato.

6. Prima di ogni modifica significativa della lavorazione, il procedimento modificato è convalidato e documentato.

7. Le procedure di lavorazione sono periodicamente sottoposte a valutazione critica, per garantire la continuità del conseguimento dei risultati previsti.

8. Le procedure per scartare tessuti e cellule sono tali da impedire la contaminazione di altri tessuti e cellule, dell'ambiente di lavorazione o del personale. Tali procedure sono eseguite nel rispetto delle disposizioni vigenti.

C. Stoccaggio e rilascio di tessuti e cellule

Nel caso in cui le attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento comprendano lo stoccaggio e il rilascio di tessuti e cellule, l'istituto dei tessuti si attiene alle procedure ed ai criteri seguenti:

1. Per ogni tipo di condizione di stoccaggio viene precisato il tempo massimo. Il periodo stabilito tiene conto, tra l'altro, dell'eventuale deterioramento delle proprietà richieste per tessuti e cellule.

2. Al fine di garantire che tessuti e cellule non siano rilasciati prima che siano state rispettate tutte le

condizioni previste dal presente decreto, è necessario predisporre un inventario per i tessuti e/o le cellule; deve essere predisposta una procedura operativa standard che precisi le circostanze, le responsabilità nonché le procedure inerenti al rilascio di tessuti e cellule per la distribuzione.

3. L'istituto dei tessuti pone in atto un sistema per l'identificazione di tessuti e cellule in ogni fase di lavorazione, mirato a distinguere in modo inequivocabile i prodotti rilasciati da quelli non rilasciati (in quarantena) e da quelli scartati.

4. I dati registrati sono in grado di dimostrare che prima del rilascio di tessuti e cellule sono state rispettate tutte le necessarie corrispondenti specifiche, in particolare che 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 personale a tal fine autorizzato dal responsabile dell'istituto dei tessuti. Qualora i risultati di esami di laboratorio siano comunicati per via telematica, è indispensabile ne risulti traccia che permetta di individuare il responsabile del loro rilascio.

5. Ove siano introdotti nuovi criteri di selezione o controllo dei donatori o significative modifiche delle fasi di lavorazione per rafforzare la sicurezza o la qualità, è eseguita una valutazione dei rischi documentata, approvata dal responsabile dell'istituto dei tessuti, finalizzata a stabilire il destino di tutti i tessuti e le cellule stoccati.

D. Distribuzione e ritiro

Nel caso in cui le attività per le quali si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento comprendano la distribuzione di tessuti e cellule, l'istituto dei tessuti si attiene alle procedure ed ai criteri seguenti.

1. Al fine di conservare le proprietà richieste per tessuti e cellule, sono definite le condizioni di trasporto critiche, quali: temperatura e scadenze temporali.

2. Il contenitore e l'imballaggio è realizzato in modo da risultare affidabile e garantire la conservazione di tessuti e cellule nelle condizioni prestabilite. Tutti i contenitori e gli imballaggi in uso sono convalidati come idonei allo scopo cui sono destinati.

3. Ove la distribuzione sia affidata a terzi, un accordo documentato garantisce il mantenimento delle prestabilite condizioni richieste.

4. Il personale dell'istituto dei tessuti, a tal fine incaricato, valuta le eventuali esigenze di ritiro ed avvia e coordina le azioni necessarie conseguenti.

5. L'istituto dei tessuti predispone una efficace procedura per il ritiro, che includa la descrizione delle responsabilità e delle azioni da intraprendere, compresa la notifica all'autorità competente.

6. Le azioni da intraprendere comunque entro un periodo predefinito comportano l'individuazione dei tessuti e cellule interessati e una ricostruzione del loro percorso. L'indagine ha lo scopo di: identificare ogni donatore che possa aver contribuito a causare la reazione nel ricevente, recuperare tessuti e cellule provenienti da detto donatore, informare destinatari e riceventi dei tessuti e cellule, prelevati dal medesimo, dell'eventuale rischio a cui possono essere esposti.

7. Le richieste di tessuti e cellule sono gestite secondo procedure prestabilite; le disposizioni seguite per l'assegnazione di tessuti e cellule a determinati pazienti o strutture sanitarie sono loro comunicate, se richiesto, e documentate.

8. Èpredisposto un sistema documentato per il trattamento dei prodotti restituiti, comprendente, se del caso, i criteri per la loro iscrizione nell'inventario.

E. Etichettatura finale per la distribuzione

1. Sul contenitore primario di tessuti o cellule viene indicato:

a) tipo di tessuti e cellule, numero d'identificazione o codice dei tessuti o cellule e, se del caso, numero del lotto o della partita;

b) identificazione dell'istituto dei tessuti;

c) data di scadenza;

d) in caso di donazione autologa, tale impiego è specificato mediante la dicitura: "esclusivamente per uso autologo", identificando donatore e ricevente;

e) in caso di donazioni con destinatario, l'etichetta indica il ricevente prescelto;

f) qualora tessuti e cellule risultino positivi a uno specifico marcatore di malattia infettiva, l'etichetta reca la dicitura: "RISCHIO BIOLOGICO";

**((g) codice unico europeo applicabile ai tessuti e alle cellule distribuiti a fini di applicazioni sull'uomo o sequenza d'identificazione della donazione applicabile ai tessuti e alle cellule rilasciati per la circolazione, non distribuiti a fini di applicazioni sull'uomo))**. **((2)) ((Se alcune delle informazioni di cui alle lettere d), e) e g) non possono essere incluse nell'etichetta del contenitore primario, sono tuttavia fornite su un foglio separato ad esso allegato. Tale foglio è imballato**

**insieme al contenitore primario in modo da garantire che restino uniti))**. **((2))**

2. Sull'etichetta o nella documentazione di accompagnamento sono riportate le seguenti informazioni:

a) descrizione e, se del caso, dimensioni del prodotto di tessuto o cellule;

b) morfologia e dati funzionali, se necessario;

c) data di distribuzione del tessuto o delle cellule;

d) analisi biologiche eseguiti sul donatore e risultati;

e) raccomandazioni per lo stoccaggio;

f) istruzioni per l'apertura del contenitore e dell'imballaggio e per ogni altra manipolazione o ricostituzione necessaria;

g) data di scadenza dall'apertura o manipolazione;

h) istruzioni per la notifica delle reazioni o degli eventi avversi gravi, di cui agli articoli 5 e 6;

i) presenza di residui potenzialmente nocivi (ad esempio antibiotici, ossido di etilene);

**((l) per i tessuti e le cellule importati, paese di approvvigionamento e paese esportatore (se differente dal paese di approvvigionamento).)) ((2))**

F. Etichettatura esterna del contenitore per la spedizione

1. Ai fini del trasporto il contenitore primario è collocato per la spedizione in un contenitore, la cui etichetta reca almeno le seguenti informazioni:

a) identificazione dell'istituto dei tessuti d'origine, compresi indirizzo e numero telefonico;

b) identificazione dell'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo destinataria, compresi indirizzo e numero telefonico;

c) indicazione che l'imballaggio contiene tessuti e cellule umani con la dicitura:

"TRATTARE CON CAUTELA";

d) se ai fini del trapianto occorrono cellule viventi, quali cellule staminali, gameti e embrioni, è aggiunta la dicitura: "NON IRRADIARE";

e) condizioni di trasporto raccomandate (ad esempio conservare al fresco, in posizione verticale);

f) istruzioni per la sicurezza e metodo di raffreddamento, se necessario.

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che le presenti modifiche si applicano a decorrere dal 29 aprile 2017.

ALLEGATO VII

**((**

**Parte di provvedimento in formato grafico**

**))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

ALLEGATO VIII

**((**

**Parte di provvedimento in formato grafico**

**)) ((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

ALLEGATO IX

Parte di provvedimento in formato grafico

ALLEGATO X

**((Informazioni sui dati minimi da conservare ai sensi dell'articolo 14**

**A. DA PARTE DEGLI ISTITUTI DEI TESSUTI**

**1) Identificazione del donatore**

**2) Identificazione della donazione che deve almeno comprendere:**

**- l'identificazione dell'organizzazione di approvvigionamento (compresi i dati di contatto) o dell'istituto dei tessuti,**

**- il numero unico della donazione,**

**- la data dell'approvvigionamento,**

**- il luogo dell'approvvigionamento,**

**- il tipo di donazione (ad esempio di un tessuto unico/di più tessuti, autologa/allogenica, da vivente/da deceduto).**

**3) Identificazione del prodotto che deve almeno comprendere:**

**- l'identificazione dell'istituto dei tessuti,**

**- il tipo di tessuti e cellule/prodotto (nomenclature di base), - il numero aggregato delle partite (in caso di pooling),**

**- il numero specifico della sottopartita(se applicabile)**

**- la data di scadenza (se applicabile)**

**- lo stato dei tessuti/cellule (in quarantena, idonei all'uso ccc),**

**- la descrizione e l'origine dei prodotti, delle fasi di lavorazione in uso, dei materiali e degli additivi che vengono a contatto con tessuti e cellule e influiscono sulla loro qualità e/o sicurezza,**

**- l'identificazione del servizio responsabile dell'etichettatura finale.**

**4) Codice unico europeo (se applicabile)**

**5) Identificazione dell'applicazione sull'uomo che deve almeno comprendere:**

**- la data di distribuzione/smaltimento,**

**- l'identificazione del clinico o del servizio/utente finale.**

**B. DA PARTE DELLE ORGANIZZAZIONI RESPONSABILI DELL' APPLICAZIONE SULL'UOMO**

**1) Identificazione dell'istituto dei tessuti fornitore**

**2) Identificazione del clinico o del servizio/utente finale**

**3) Tipo di tessuti e cellule**

**4) Identificazione del prodotto**

**5) Identificazione del ricevente**

**6) Data dell'applicazione**

**7) Codice unico europeo (se applicabile) )) ((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica

a decorrere dal 29 aprile 2017.

ALLEGATO XI

**((STRUTTURA DEL CODICE UNICO EUROPEO)) ((**

**Parte di provvedimento in formato grafico**

**)) ((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

**((ALLEGATO XI-bis**

**Dati da registrare nel compendio degli Istituti dei tessuti dell'UE**

**A. Informazioni sull'istituto dei tessuti**

**1. Nome dell'Istituto dei tessuti**

**2. Codice nazionale o internazionale dell'istituto dei tessuti**

**3. Nome dell'organizzazione presso la quale si trova l'istituto dei tessuti (se applicabile)**

**4. Indirizzo dell'Istituto dei tessuti**

**5. Dati di contatto pubblicabili: indirizzo di posta elettronica, telefono e fax.**

**B. Informazioni sull'autorizzazione, sull'accreditamento dell'istituto dei tessuti**

**1. Nome dell'autorità competente per l'autorizzazione, l'accreditamento**

**2. Nome dell'autorità competente a livello nazionale responsabili della gestione del compendio degli istituti dei tessuti dell'UE**

**3. Nome del titolare dell'autorizzazione, dell'accreditamento**

**4. Tessuti e cellule per i quali sono stati rilasciati l'autorizzazione e l'accreditamento**

**5. Attività effettivamente realizzate per le quali sono stati rilasciati l'autorizzazione, l'accreditamento**

**6. Stato dell'autorizzazione, dell'accreditamento (autorizzati, sospesi, revocati, in tutto o in parte, cessazione volontaria delle attività)**

**7. Informazioni su eventuali condizioni e deroghe aggiunte all'autorizzazione (se applicabile).)) ((2))**

---

AGGIORNAMENTO (2)

Il D.Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 ha disposto (con l'art. 8, comma 1) che la presente modifica si applica a decorrere dal 29 aprile 2017.

NORMATTIVA
IL PORTALE DELLA LEGGE VIGENTE

# LEGGE 22 dicembre 2017 , n. 219

Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006)

Vigente al : 7-10-2026

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

**Promulga**

la seguente legge:

### Art. 1

Consenso informato

**1.** La presente legge, nel rispetto dei principi di cui agli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione e degli articoli 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, tutela il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge.

**2.** È promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico.
Contribuiscono alla relazione di cura, in base alle rispettive competenze, gli esercenti una professione sanitaria che compongono l'equipe sanitaria. In tale relazione sono coinvolti, se il paziente lo desidera, anche i suoi familiari o la parte dell'unione civile o il convivente ovvero una persona di fiducia del paziente medesimo.

**3.** Ogni persona ha il diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi. Può rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di sua fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece se il paziente lo vuole. Il rifiuto o la rinuncia alle informazioni e l'eventuale indicazione di un incaricato sono registrati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

**4.** Il consenso informato, acquisito nei modi e con gli strumenti più consoni alle condizioni del paziente, è documentato in forma scritta o attraverso videoregistrazioni o, per la persona con disabilità, attraverso dispositivi che le consentano di comunicare.
Il consenso informato, in qualunque forma espresso, è inserito nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

**5.** Ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte, con le stesse forme di cui al comma 4, qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso. Ha, inoltre, il diritto di revocare in qualsiasi momento, con le stesse forme di cui al comma 4, il consenso prestato, anche quando la revoca comporti l'interruzione del trattamento. Ai fini della presente legge, sono considerati trattamenti sanitari la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale, in quanto somministrazione, su prescrizione medica, di nutrienti mediante dispositivi medici.
Qualora il paziente esprima la rinuncia o il rifiuto di trattamenti sanitari necessari alla propria sopravvivenza, il medico prospetta al paziente e, se questi acconsente, ai suoi familiari, le conseguenze di tale decisione e le possibili alternative e promuove ogni azione di sostegno al paziente medesimo, anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica. Ferma restando la possibilità per il paziente di modificare la propria volontà, l'accettazione, la revoca e il rifiuto sono annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

**6.** Il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo e, in conseguenza di ciò, è esente da responsabilità civile o penale. Il

paziente non può esigere trattamenti sanitari contrari a norme di legge, alla deontologia professionale o alle buone pratiche clinico-assistenziali; a fronte di tali richieste, il medico non ha obblighi professionali.

**7.** Nelle situazioni di emergenza o di urgenza il medico e i componenti dell'equipe sanitaria assicurano le cure necessarie, nel rispetto della volontà del paziente ove le sue condizioni cliniche e le circostanze consentano di recepirla.

**8.** Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura.

**9.** Ogni struttura sanitaria pubblica o privata garantisce con proprie modalità organizzative la piena e corretta attuazione dei principi di cui alla presente legge, assicurando l'informazione necessaria ai pazienti e l'adeguata formazione del personale.

**10.** La formazione iniziale e continua dei medici e degli altri esercenti le professioni sanitarie comprende la formazione in materia di relazione e di comunicazione con il paziente, di terapia del dolore e di cure palliative.

**11.** È fatta salva l'applicazione delle norme speciali che disciplinano l'acquisizione del consenso informato per determinati atti o trattamenti sanitari.

**Art. 2**

Terapia del dolore, divieto di ostinazione irragionevole nelle cure e dignità nella fase finale della vita

**1.** Il medico, avvalendosi di mezzi appropriati allo stato del paziente, deve adoperarsi per alleviarne le sofferenze, anche in caso di rifiuto o di revoca del consenso al trattamento sanitario indicato dal medico. A tal fine, è sempre garantita un'appropriata terapia del dolore, con il coinvolgimento del medico di medicina generale e l'erogazione delle cure palliative di cui alla legge 15 marzo 2010, n. 38.

**2.** Nei casi di paziente con prognosi infausta a breve termine o di imminenza di morte, il medico deve astenersi da ogni ostinazione irragionevole nella somministrazione delle cure e dal ricorso a

trattamenti inutili o sproporzionati. In presenza di sofferenze refrattarie ai trattamenti sanitari, il medico può ricorrere alla sedazione palliativa profonda continua in associazione con la terapia del dolore, con il consenso del paziente.

**3.** Il ricorso alla sedazione palliativa profonda continua o il rifiuto della stessa sono motivati e sono annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

**Art. 3**

Minori e incapaci

**1.** La persona minore di età o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione, nel rispetto dei diritti di cui all'articolo 1, comma 1.
Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà.

**2.** Il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità.

**3.** Il consenso informato della persona interdetta ai sensi dell'articolo 414 del codice civile è espresso o rifiutato dal tutore, sentito l'interdetto ove possibile, avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita della persona nel pieno rispetto della sua dignità.

**4.** Il consenso informato della persona inabilitata è espresso dalla medesima persona inabilitata. Nel caso in cui sia stato nominato un amministratore di sostegno la cui nomina preveda l'assistenza necessaria o la rappresentanza esclusiva in ambito sanitario, il consenso informato è espresso o rifiutato anche dall'amministratore di sostegno ovvero solo da quest'ultimo, tenendo conto della volontà del beneficiario, in relazione al suo grado di capacità di intendere e di volere.

**5.** Nel caso in cui il rappresentante legale della persona interdetta o inabilitata oppure l'amministratore di sostegno, in assenza delle disposizioni anticipate di trattamento (DAT) di cui all'articolo 4, o il rappresentante legale della persona minore rifiuti le cure proposte e il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al giudice tutelare su ricorso del rappresentante legale della persona interessata o dei soggetti di cui agli articoli 406 e seguenti del codice civile o del medico o del rappresentante legale della struttura sanitaria.

**Art. 4**

Disposizioni anticipate di trattamento

**1.** Ogni persona maggiorenne e capace di intendere e di volere, in previsione di un'eventuale futura incapacità di autodeterminarsi e dopo avere acquisito adeguate informazioni mediche sulle conseguenze delle sue scelte, può, attraverso le DAT, esprimere le proprie volontà in materia di trattamenti sanitari, nonché il consenso o il rifiuto rispetto ad accertamenti diagnostici o scelte terapeutiche e a singoli trattamenti sanitari. Indica altresì una persona di sua fiducia, di seguito denominata «fiduciario», che ne faccia le veci e la rappresenti nelle relazioni con il medico e con le strutture sanitarie.

**2.** Il fiduciario deve essere una persona maggiorenne e capace di intendere e di volere. L'accettazione della nomina da parte del fiduciario avviene attraverso la sottoscrizione delle DAT o con atto successivo, che è allegato alle DAT. Al fiduciario è rilasciata una copia delle DAT. Il fiduciario può rinunciare alla nomina con atto scritto, che è comunicato al disponente.

**3.** L'incarico del fiduciario può essere revocato dal disponente in qualsiasi momento, con le stesse modalità previste per la nomina e senza obbligo di motivazione.

**4.** Nel caso in cui le DAT non contengano l'indicazione del fiduciario o questi vi abbia rinunciato o sia deceduto o sia divenuto incapace, le DAT mantengono efficacia in merito alle volontà del disponente.

In caso di necessità, il giudice tutelare provvede alla nomina di un amministratore di sostegno, ai sensi del capo I del titolo XII del libro I del codice civile.

**5.** Fermo restando quanto previsto dal comma 6 dell'articolo 1, il medico è tenuto al rispetto delle DAT, le quali possono essere disattese, in tutto o in parte, dal medico stesso, in accordo con il fiduciario, qualora esse appaiano palesemente incongrue o non corrispondenti alla condizione clinica attuale del paziente ovvero sussistano terapie non prevedibili all'atto della sottoscrizione, capaci di offrire concrete possibilità di miglioramento delle condizioni di vita. Nel caso di conflitto tra il fiduciario e il medico, si procede ai sensi del comma 5, dell'articolo 3.

**6.** Le DAT devono essere redatte per atto pubblico o per scrittura privata autenticata ovvero per scrittura privata consegnata personalmente dal disponente presso l'ufficio dello stato civile del comune di residenza del disponente medesimo, che provvede all'annotazione in apposito registro, ove istituito, oppure presso le strutture sanitarie, qualora ricorrano i presupposti di cui al comma 7. Sono esenti dall'obbligo di registrazione, dall'imposta di bollo e da qualsiasi altro tributo, imposta, diritto e tassa. Nel caso in cui le condizioni fisiche del paziente non lo consentano, le DAT possono essere espresse attraverso videoregistrazione o dispositivi che consentano alla persona con disabilità di comunicare. Con le medesime forme esse sono rinnovabili, modificabili e revocabili in ogni momento. Nei casi in cui ragioni di emergenza e urgenza impedissero di procedere alla revoca delle DAT con le forme previste dai periodi precedenti, queste possono essere revocate con dichiarazione verbale raccolta o videoregistrata da un medico, con l'assistenza di due testimoni.

**7.** Le regioni che adottano modalità telematiche di gestione della cartella clinica o il fascicolo sanitario elettronico o altre modalità informatiche di gestione dei dati del singolo iscritto al Servizio sanitario nazionale possono, con proprio atto, regolamentare la raccolta di copia delle DAT, compresa l'indicazione del fiduciario, e il loro inserimento nella banca dati, lasciando comunque al firmatario la libertà di scegliere se darne copia o indicare dove esse siano reperibili.

**8.** Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, il Ministero della salute, le regioni e le aziende sanitarie provvedono a informare della possibilità di redigere le DAT in base alla presente legge, anche attraverso i rispettivi siti internet.

**Art. 5**

Pianificazione condivisa delle cure

**1.** Nella relazione tra paziente e medico di cui all'articolo 1, comma 2, rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta, può essere realizzata una pianificazione delle cure condivisa tra il paziente e il medico, alla quale il medico e l'equipe sanitaria sono tenuti ad attenersi qualora il paziente venga a trovarsi nella condizione di non poter esprimere il proprio consenso o in una condizione di incapacità.

**2.** Il paziente e, con il suo consenso, i suoi familiari o la parte dell'unione civile o il convivente ovvero una persona di sua fiducia sono adeguatamente informati, ai sensi dell'articolo 1, comma 3, in particolare sul possibile evolversi della patologia in atto, su quanto il paziente può realisticamente attendersi in termini di qualità della vita, sulle possibilità cliniche di intervenire e sulle cure palliative.

**3.** Il paziente esprime il proprio consenso rispetto a quanto proposto dal medico ai sensi del comma 2 e i propri intendimenti per il futuro, compresa l'eventuale indicazione di un fiduciario.

**4.** Il consenso del paziente e l'eventuale indicazione di un fiduciario, di cui al comma 3, sono espressi in forma scritta ovvero, nel caso in cui le condizioni fisiche del paziente non lo consentano, attraverso video-registrazione o dispositivi che consentano alla persona con disabilità di comunicare, e sono inseriti nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico. La pianificazione delle cure può essere aggiornata al progressivo evolversi della malattia, su richiesta del paziente o su suggerimento del medico.

**5.** Per quanto riguarda gli aspetti non espressamente disciplinati dal presente articolo si applicano le disposizioni dell'articolo 4.

**Art. 6**

Norma transitoria

**1.** Ai documenti atti ad esprimere le volontà del disponente in merito ai trattamenti sanitari, depositati presso il comune di residenza o presso un notaio prima della data di entrata in vigore della presente legge, si applicano le disposizioni della medesima legge.

**Art. 7**

Clausola di invarianza finanziaria

**1.** Le amministrazioni pubbliche interessate provvedono all'attuazione delle disposizioni della presente legge nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

**Art. 8**

Relazione alle Camere

**1.** Il Ministro della salute trasmette alle Camere, entro il 30 aprile di ogni anno, a decorrere dall'anno successivo a quello in corso alla data di entrata in vigore della presente legge, una relazione sull'applicazione della legge stessa. Le regioni sono tenute a fornire le informazioni necessarie entro il mese di febbraio di ciascun anno, sulla base di questionari predisposti dal Ministero della salute.

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserita nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 22 dicembre 2017

MATTARELLA

Gentiloni Silveri, Presidente del Consiglio dei ministri

Visto, il Guardasigilli: Orlando

# CORTE COSTITUZIONALE

Sentenza **45/2005** (ECLI:IT:COST:2005:45)
Giudizio: **GIUDIZIO SULL'AMMISSIBILITÀ DEI REFERENDUM**
Presidente: **ONIDA** - Redattore: **DE SIERVO** - Relatore: **BILE**
Camera di Consiglio del **10/01/2005**; Decisione del **13/01/2005**
Deposito del **28/01/2005**; Pubblicazione in G. U. **02/02/2005**
Norme impugnate:
Massime: **29121 29122 29123 29124**
Atti decisi:

## SENTENZA N.45 ANNO 2005

LA CORTE COSTITUZIONALE

composta dai signori: Presidente: Valerio ONIDA; Giudici: Carlo MEZZANOTTE, Fernanda CONTRI, Guido NEPPI MODONA, Piero Alberto CAPOTOSTI, Annibale MARINI, Franco BILE, Giovanni Maria FLICK, Francesco AMIRANTE, Ugo DE SIERVO, Romano VACCARELLA, Paolo MADDALENA, Alfio FINOCCHIARO, Alfonso QUARANTA, Franco GALLO,

ha pronunciato la seguente

SENTENZA

nel giudizio di ammissibilità, ai sensi dell'articolo 2, primo comma, della legge costituzionale 11 marzo 1953, n. 1 della richiesta di *referendum* popolare per l'abrogazione della legge 19 febbraio 2004, n. 40 recante (*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*), giudizio iscritto al n. 141 del registro *referendum*.

*Vista* l'ordinanza del 10 dicembre 2004 con la quale l'Ufficio centrale per il *referendum* presso la Corte di cassazione ha dichiarato conforme a legge la richiesta;

*udito* nella camera di consiglio del 10 gennaio 2005 il Giudice relatore Franco Bile;

*uditi* gli avvocati Nicolò Zanon per i presentatori Bernardini Rita, Montevecchi Luigi, Sponza Christina e Caforio Alessandro, Giovanni Giacobbe per il “Movimento per la vita italiano”, Giovanni Pitruzzella per il “Comitato per la difesa dell'art. 75 della Costituzione”,

Isabella Loiodice e Giuseppe Abbamonte per il "Comitato per la tutela della salute della donna", Federico Sorrentino per il "Comitato per la difesa della Costituzione", Tommaso di Gioia e Raffaele Izzo per la "Consulta nazionale antiusura – ONLUS", Aldo Loiodice per il "Forum delle associazioni familiari", Luigi Manzi e Andrea Manzi per "Umanesimo integrale – Comitato per la difesa dei diritti fondamentali della persona" e l'avvocato dello Stato Francesco Caramazza per il Presidente del Consiglio dei ministri.

*Ritenuto in fatto*

1. – L'Ufficio centrale per il *referendum*, costituito presso la Corte di cassazione, ai sensi dell'art. 12 della legge 25 maggio 1970, n. 352 e successive modificazioni, con ordinanza pronunciata il 10 dicembre 2003 ha dichiarato conforme alle disposizioni di legge la richiesta di *referendum* popolare (pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 26 marzo 2004, serie generale, n. 72), promossa da venti cittadini italiani, sul seguente quesito: «*Volete voi che sia abrogata la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"?*».

Il quesito è stato ammesso senza alcuna modificazione ed il referendum è stato denominato «Legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" – Abrogazione».

2. – Ricevuta comunicazione dell'ordinanza dell'Ufficio centrale, il Presidente della Corte costituzionale ha fissato la data del 10 gennaio 2005 per la deliberazione in camera di consiglio sull'ammissibilità del *referendum*, dandone comunicazione ai presentatori della richiesta e al Presidente del Consiglio dei ministri, a norma dell'art. 33, secondo comma, della legge 25 maggio 1970, n. 352.

3. – In data 31 dicembre 2004, il Presidente del Consiglio dei ministri, rappresentato e difeso dall'Avvocatura generale dello Stato, ha presentato memoria in cui – premessa la ricostruzione delle esigenze (espresse anche a livello sopranazionale ed internazionale) che hanno condotto il legislatore italiano a disciplinare la procreazione medicalmente assistita ed analizzato il contenuto della legge n. 40 del 2004 – deduce l'inammissibilità della richiesta referendaria in quanto: a) diretta all'abrogazione di una legge costituzionalmente vincolata, con la conseguente eliminazione della tutela minima dei diritti del concepito, intesa come limite alla tutela di tutti gli altri interessi privati e pubblici compresenti (si richiamano in particolare le affermazioni delle sentenze n. 27 del 1975 e n. 35 del 1997 in tema di bilanciamento dei diritti dei soggetti coinvolti nella interruzione volontaria della gravidanza), e con la immediata liberalizzazione di qualunque sperimentazione sugli embrioni umani; b) concernente norme che costituiscono osservanza di precetti derivanti da norme internazionali o europee, o quantomeno in stretto collegamento con esse (vengono citati in particolare la Convenzione di Oviedo sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina del 4 aprile 1997 ed il suo Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione degli esseri umani, ratificati e resi esecutivi con la legge 28 marzo 2001, n. 145, nonché la direttiva 98/44/CE del 6 luglio 1998); c) riguardante un complesso non omogeneo di norme (che vanno dal diritto di famiglia allo stato civile dei nascituri, alla organizzazione sanitaria, alla sperimentazione, alla ricerca scientifica, alla fecondazione assistita vera e propria), sicché la disomogeneità del quesito comporterebbe la coartazione della libertà decisionale dell'elettore.

4. – In data 5 gennaio 2005, i presentatori del *referendum* hanno depositato ampia memoria illustrativa, nella quale si conclude per l'ammissibilità della richiesta referendaria.

Premessa, in termini generali, la corrispondenza al modello costituzionale del proposto *referendum* sull'intera legge n. 40 del 2004, soprattutto in considerazione della naturale

funzione oppositiva che lo strumento referendario manifesta allorquando – come nella specie – esso cada contro una legge appena varata e la cui approvazione è stata particolarmente contestata sia in Parlamento che in vari settori sociali; premesso inoltre che, sempre dal richiamato modello costituzionale, dovrebbe desumersi che il criterio generale è quello dell'ammissibilità della richiesta referendaria e che quindi i limiti dettati dall'art. 75 Cost. devono essere ritenuti di stretta interpretazione, i promotori affermano, innanzitutto, che la legge *de qua* (oltre a non essere legge tributaria o di bilancio, ovvero di amnistia e di indulto) non sarebbe di attuazione, né sarebbe collegata all'ambito di operatività di un trattato internazionale e quindi la sua eventuale abrogazione non esporrebbe lo Stato ad una responsabilità di tipo internazionale.

In particolare, i presentatori escludono che la legge in oggetto costituisca attuazione delle norme (che comunque sarebbero già *self-executing* in ragione dell'ordine di esecuzione contenuto nella legge di ratifica n. 145 del 2001) della Convenzione di Oviedo e del Protocollo aggiuntivo; anzi, l'art. 3 della legge di ratifica n. 145 del 2001 autorizzava il Governo italiano ad emanare, entro sei mesi dall'entrata in vigore della legge, uno o più decreti legislativi recanti ulteriori disposizioni per l'adattamento ai principî ed alle norme della Convenzione e del Protocollo. Comunque, essendo stata lasciata ai legislatori delle Parti contraenti ampia scelta discrezionale in ordine ad eventuali altri limiti più rigorosi o a forme di tutela più estese di quelle minimali previste dalla Convenzione (art. 27 della Convenzione), la richiesta di abrogazione referendaria non riguarderebbe norme la cui emanazione è imposta da impegni internazionali. Anzi, secondo i promotori, la legge n. 40 del 2004 si porrebbe in contrasto (nella parte in cui impedisce ogni ricerca scientifica sull'embrione umano, anche se a fini terapeutici) con le linee dettate dall'Unione europea in materia di ricerca scientifica e segnatamente con la direttiva 98/44/CE del 6 luglio 1998, in materia di protezione giuridica delle innovazioni biotecnologiche; nonché – nella parte in cui limita, anche con sanzioni penali, l'attività medica – con il principio comunitario di libera prestazione dei servizi.

Quanto all'omogeneità del quesito, i promotori (al di là della considerazione secondo la quale il modello referendario costituzionale porterebbe a ritenere che la richiesta di un *referendum* abrogativo che coinvolge un'intera legge è per definizione omogenea) affermano la omogeneità del quesito referendario, in quanto i vari elementi di cui si compone l'oggetto della legge n. 40 del 2004 sarebbero naturalmente legati e attraversati da una matrice razionalmente unitaria, resa evidente non solo dal titolo della legge ma dal suo contenuto normativo, diretto (come in altri Paesi europei) ad una complessiva disciplina delle forme e delle procedure di procreazione medicalmente assistita. Pertanto – poiché la legge n. 40 del 2004 avrebbe una sua organicità, compattezza, coerenza ed obbedirebbe ad una *ratio* [condivisibile o meno, ma tuttavia] ben riconoscibile che la percorre in tutti gli articoli che la compongono – risulterebbe «chiara, evidente, limpidamente dilemmatica e binaria anche la scelta cui sono chiamati gli elettori».

Sotto diverso profilo – escluso che la legge *de qua* dia attuazione all'interesse (o diritto) costituzionale alla procreazione – i promotori negano altresì che essa possa essere considerata come contenente misure di tutela minime, costituzionalmente dovute, a favore dell'embrione *in vitro*, poiché la Costituzione non si pronuncia sul problema, eticamente e scientificamente controverso, dell'inizio della vita. Rilevata, infatti, la non comparabilità dell'embrione *in vitro* rispetto a quello vivo impiantato nell'utero materno e contestata la concezione fatta propria dal legislatore italiano che utilizza la parola “embrione” per qualificare tutti gli stadi della fecondazione, i promotori asseriscono che – proprio trattandosi di una scelta discutibile – quel che davvero non potrebbe essere ritenuto accettabile è invece che questa particolare tesi venga rivestita di forza costituzionale, fino a considerarla e a irrigidirla come soluzione costituzionalmente necessaria e imposta, e perciò non abrogabile per via referendaria.

Quand'anche dalla Costituzione fosse desumibile la necessità della tutela anche dell'embrione *in vitro*, la legge in questione non la realizzerebbe in modo effettivo, poiché

l'embrione verrebbe considerato isolatamente e protetto in modo generico ed astratto, a prescindere dai diritti e dalle aspettative degli altri soggetti coinvolti, in primo luogo della madre. Pertanto, tale "grave sbilanciamento di tutela" dei diritti dei diversi soggetti coinvolti confermerebbe, per i promotori, la mancanza di un contenuto costituzionalmente vincolato.

Infine, il contenuto costituzionalmente obbligatorio o vincolato della legge *de qua* viene escluso sia con riferimento alle norme che disciplinano lo *status* dei figli nati col ricorso alle tecniche della fecondazione assistita, sia in relazione alla regolamentazione ed al controllo delle strutture mediche pubbliche e private autorizzate a praticare i relativi interventi.

5. – Hanno depositato scritti i seguenti soggetti, tutti sollecitando la declaratoria di inammissibilità del quesito referendario: il "Movimento per la vita italiano", il "*Forum* delle associazioni familiari", il "Comitato per la difesa dell'art. 75 della Costituzione", il "Comitato per la salute della donna", il "Comitato per la difesa della Costituzione" la "Consulta nazionale antiusura – Onlus", "Umanesimo integrale – Comitato per la difesa dei diritti fondamentali della persona".

6. – In una seconda memoria depositata il 7 gennaio 2005, i presentatori della richiesta referendaria – rilevata la presenza di numerose richieste di intervento di "comitati" o "associazioni" tutte contrarie all'ammissibilità del quesito e pur prendendo atto dell'apertura alla partecipazione al contraddittorio in camera di consiglio avutasi con la sentenza n. 31 del 2000 – chiedono che la Corte verifichi preliminarmente l'ammissibilità delle richieste di intervento, ammettendo alla discussione di merito solo i soggetti dotati dei requisiti opportuni.

7. – Nella camera di consiglio del 10 gennaio 2005 sono intervenuti, in base all'ordinanza di questa Corte pronunciata nella medesima data, gli avvocati Nicolò Zanon per i presentatori Rita Bernardini, Luigi Montevecchi, Christina Sponza e Alessandro Caforio, e l'avvocato dello Stato Ignazio Francesco Caramazza per il Presidente del Consiglio dei ministri.

In base alla medesima ordinanza, sono stati altresì sentiti gli avvocati Giovanni Giacobbe per il "Movimento per la vita italiano", Giovanni Pitruzzella per il "Comitato per la difesa dell'articolo 75 della Costituzione", Isabella Loiodice e Giuseppe Abbamonte per il "Comitato per la tutela della salute della donna", Ferderico Sorrentino per il "Comitato per la difesa della Costituzione", Tommaso di Gioia e Raffaele Izzo per la "Consulta nazionale antiusura – Onlus", Aldo Loiodice per il "Forum delle associazioni familiari", Luigi Manzi e Andrea Manzi per "Umanesimo integrale – Comitato per la difesa dei diritti fondamentali della persona".

*Considerato in diritto*

1. – La richiesta di *referendum* abrogativo, dichiarata conforme alle disposizioni di legge dall'Ufficio centrale per il *referendum* con ordinanza del 10 dicembre 2004, ha ad oggetto l'intera legge 19 febbraio 2004, n. 40 (*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*).

2. – Con l'ordinanza letta nella camera di consiglio del 10 gennaio 2005 questa Corte ha disposto, oltre che di dar corso – come già avvenuto più volte in passato – all'illustrazione orale delle memorie depositate dai soggetti presentatori del *referendum* e dal Governo, ai sensi del terzo comma dell'art. 33 della legge n. 352 del 1970, di ammettere gli scritti presentati da soggetti diversi da quelli contemplati dalla disposizione citata, e tuttavia interessati alla decisione sulla ammissibilità del *referendum*, come contributi contenenti argomentazioni ulteriori rispetto a quelle altrimenti a disposizione della Corte.

Tale ammissione, che deve essere qui confermata, non si traduce però in un potere di

questi soggetti di partecipare al procedimento – che comunque deve «tenersi, e concludersi, secondo una scansione temporale definita» (sentenza n. 35 del 2000) – con conseguente diritto ad illustrare le relative tesi in camera di consiglio, a differenza di ciò che vale per i soggetti espressamente indicati dall'art. 33 della legge n. 352 del 1970, vale a dire per i promotori del *referendum* e per il Governo; ciò salva la facoltà della Corte, ove lo ritenga opportuno – come è avvenuto in base all'ordinanza letta il 10 gennaio 2005 – di consentire brevi integrazioni orali degli scritti pervenuti in camera di consiglio, prima che i soggetti di cui all'art. 33 citato illustrino le rispettive posizioni.

3. – Quanto alla ammissibilità del quesito referendario, è anzitutto opportuno ribadire che nell'ambito del presente giudizio questa Corte è chiamata a giudicare della sola ammissibilità della richiesta referendaria e che tale competenza si atteggia per costante giurisprudenza «con caratteristiche specifiche ed autonome nei confronti degli altri giudizi riservati a questa Corte, ed in particolare rispetto ai giudizi sulle controversie relative alla legittimità costituzionale delle leggi e degli atti con forza di legge» (cfr. sentenze n. 251 del 1975 e n. 16 del 1978). Non è quindi in discussione in questa sede la valutazione di eventuali profili di illegittimità costituzionale della legge n. 40 del 2004, cosicché dalla presente decisione non è certo lecito trarre conseguenze circa la conformità o meno a Costituzione della menzionata normativa, né è questa, parimenti, la sede di un giudizio sulla illegittimità costituzionale dell'eventuale disciplina di risulta derivante dall'effetto abrogativo del *referendum* (cfr. sentenze n. 24 del 1981 e n. 26 del 1987).

Sotto quest'ultimo profilo, ciò che può rilevare, ai fini del giudizio di ammissibilità della richiesta referendaria, è soltanto una valutazione liminare e inevitabilmente limitata del rapporto tra oggetto del quesito e norme costituzionali, al fine di verificare se, nei singoli casi di specie, il venir meno di una determinata disciplina non comporti *ex se* un pregiudizio totale all'applicazione di un precetto costituzionale, consistente in una diretta e immediata vulnerazione delle situazioni soggettive o dell'assetto organizzativo risultanti a livello costituzionale.

4. – La richiesta di sottoporre a *referendum* abrogativo l'intera legge n. 40 del 2004 è inammissibile.

5. – Nella sentenza n. 16 del 1978, successivamente sempre confermata da questa Corte, si è affermata l'esistenza di «valori di ordine costituzionale, riferibili alle strutture od ai temi delle richieste referendarie, da tutelare escludendo i relativi *referendum*, al di là della lettera dell'art. 75 secondo comma della Costituzione».

Una delle categorie allora individuate consisteva nei «*referendum* aventi per oggetto disposizioni legislative ordinarie a contenuto costituzionalmente vincolato, il cui nucleo normativo non possa venire alterato o privato di efficacia, senza che ne risultino lesi i corrispondenti specifici disposti della Costituzione stessa (o di altre leggi costituzionali)».

Tale categoria di leggi non si riferisce, come questa Corte ha chiarito fin dalla medesima sentenza, a «tutte le leggi ordinarie comunque costitutive od attuative di istituti, di organi, di procedure, di principi stabiliti o previsti dalla Costituzione», ma solo a quelle «che non possono venir modificate o rese inefficaci, senza che ne risultino lese le corrispondenti disposizioni costituzionali».

La naturale difficoltà a distinguere in concreto le leggi a contenuto costituzionalmente vincolato da quelle semplicemente riferibili a norme e principi costituzionali ha anzitutto condotto questa Corte ad affermare che «occorre che la legge ordinaria da abrogare incorpori determinati principi o disposti costituzionali, riproducendone i contenuti o concretandoli nel solo modo costituzionalmente consentito (anche nel senso di apprestare quel minimo di tutela che determinate situazioni esigano secondo la Costituzione)» (sentenza n. 26 del 1981).

Peraltro, con la sentenza n. 27 del 1987 sono state enucleate “due distinte ipotesi all'interno di questa categoria di norme legislative che non possono essere oggetto di richieste referendarie: «Innanzitutto le leggi ordinarie che contengono l'unica necessaria disciplina attuativa conforme alla norma costituzionale, di modo che la loro abrogazione si tradurrebbe in lesione di quest'ultima (cfr. sentenze n. 16 del 1978 e n. 26 del 1981); in secondo luogo, le leggi ordinarie, la cui eliminazione ad opera del *referendum* priverebbe totalmente di efficacia un principio od un organo costituzionale la cui esistenza è invece voluta e garantita dalla Costituzione (cfr. sentenza n. 25 del 1981)».

Successivamente la sentenza n. 35 del 1997 ha riferito quest'ultima ipotesi anche a quelle «leggi ordinarie la cui eliminazione determinerebbe la soppressione di una tutela minima per situazioni che tale tutela esigono secondo la Costituzione». Da ultimo le sentenze n. 42 e n. 49 del 2000 hanno dichiarato l'inammissibilità anche in ipotesi nelle quali la legislazione oggetto della richiesta referendaria garantisce solo il “nucleo costituzionale irrinunciabile” di tutela di un principio costituzionale.

In particolare la sentenza n. 49 del 2000 ha affermato che le «leggi costituzionalmente necessarie», «in quanto dirette a rendere effettivo un diritto fondamentale della persona, una volta venute ad esistenza possono essere dallo stesso legislatore modificate o sostituite con altra disciplina, ma non possono essere puramente e semplicemente abrogate, così da eliminare la tutela precedentemente concessa, pena la violazione diretta di quel medesimo precetto costituzionale della cui attuazione costituiscono strumento».

Dai casi appena presi in considerazione emerge che il vincolo costituzionale può anche riferirsi solo a parti della normativa oggetto del quesito referendario o anche al fatto che una disciplina legislativa comunque sussista.

6. – La legge n. 40 del 2004 è composta di diciotto articoli suddivisi in sette Capi (“Principî generali”; “Accesso alle tecniche”; “Disposizioni concernenti la tutela del nascituro”; “Regolamentazione delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita”; “Divieti e sanzioni”; “Misure di tutela dell'embrione”; “Disposizioni finali e transitorie”). Essi, nel loro complesso, disciplinano analiticamente una molteplicità di differenziati profili connessi o collegati alla procreazione medicalmente assistita, materia in precedenza non disciplinata in via legislativa.

Si tratta della prima legislazione organica relativa ad un delicato settore, che negli anni più recenti ha conosciuto uno sviluppo correlato a quello della ricerca e delle tecniche mediche, e che indubbiamente coinvolge una pluralità di rilevanti interessi costituzionali, i quali, nel loro complesso, postulano quanto meno un bilanciamento tra di essi che assicuri un livello minimo di tutela legislativa. Esigenza questa già sottolineata da questa Corte nella sentenza n. 347 del 1998.

Analoghe finalità di bilanciamento e di tutela sono affermate a livello internazionale, in particolare con alcune disposizioni della Convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997 (*Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina*) e del relativo Protocollo addizionale stipulato a Parigi il 12 gennaio 1998 (*Sul divieto di clonazione di esseri umani*), testi sottoscritti anche dalla Comunità europea e di cui il legislatore nazionale ha autorizzato la ratifica e determinato l'esecuzione tramite la legge 28 marzo 2001, n. 145 (*Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani*), nonché con alcuni contenuti dell'art. 3 (*Diritto all'integrità della persona*) della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, proclamata nel 2000, in tema

di consenso libero e informato della persona interessata, di divieto di pratiche eugenetiche, di divieto di clonazione riproduttiva degli esseri umani.

La richiesta di sottoporre a *referendum* abrogativo l'intera legge n. 40 del 2004 coinvolge quindi una normativa che è – ai sensi di quanto prima precisato – costituzionalmente necessaria. Tale motivo di inammissibilità è assorbente rispetto agli altri parametri di giudizio.

Né può obiettarsi che successivamente all'esito referendario, in ipotesi favorevole ai richiedenti, potrebbe essere adottata una diversa legislazione in tema di procreazione medicalmente assistita, ma pur essa idonea a garantire almeno un minimo di tutela agli interessi costituzionalmente rilevanti nella materia: questa Corte ha già avuto occasione di notare nella sentenza n. 17 del 1997 che – mentre «sono irrilevanti» … «i propositi e gli intenti dei promotori circa la futura disciplina legislativa che potrebbe o dovrebbe eventualmente sostituire quella abrogata» – «ciò che conta è la domanda abrogativa, che va valutata nella sua portata oggettiva e nei suoi effetti diretti, per esaminare, tra l'altro, se essa abbia per avventura un contenuto non consentito perché in contrasto con la Costituzione, presentandosi come equivalente ad una domanda di abrogazione di norme o principi costituzionali, anziché di sole norme discrezionalmente poste dal legislatore ordinario e dallo stesso disponibili (sentenza n. 16 del 1978 e n. 26 del 1981)».

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

*dichiara* inammissibile la richiesta di *referendum* popolare per l'abrogazione della legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante *"Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"*, richiesta dischiarata legittima con ordinanza del 10 dicembre 2004 dall'Ufficio centrale per il *referendum* costituito presso la Corte di cassazione.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 13 gennaio 2005.

F.to:

Valerio ONIDA, Presidente

Ugo DE SIERVO, Redattore

Giuseppe DI PAOLA, Cancelliere

Depositata in Cancelleria il 28 gennaio 2005.

Il Direttore della Cancelleria

F.to: DI PAOLA

*Le sentenze e le ordinanze della Corte costituzionale sono pubblicate nella prima serie speciale della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (a norma degli artt. 3 della legge 11 dicembre 1984, n. 839 e 21 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092) e nella Raccolta Ufficiale delle sentenze e ordinanze della Corte costituzionale (a norma dell'art. 29 delle Norme integrative per i giudizi davanti alla Corte costituzionale, approvate dalla Corte costituzionale il 16 marzo 1956).*

# CORTE COSTITUZIONALE

Sentenza **151/2009** (ECLI:IT:COST:2009:151)
Giudizio: **GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE**
Presidente: **AMIRANTE** - Redattore: **FINOCCHIARO**
Udienza Pubblica del ; Decisione del **01/04/2009**
Deposito del **08/05/2009**; Pubblicazione in G. U. **13/05/2009**
Norme impugnate: Artt. 6, c. 3°, e 14, c. 1°, 2°, 3° e 4°, della legge 19/02/2004, n. 40.
Massime: **33408 33409 33410 33411 33412 33413 33414 33415 33416 33417 33418**
Atti decisi: **ord. 159, 323 e 382/2008**

## SENTENZA N. 151 ANNO 2009

LA CORTE COSTITUZIONALE

composta dai Signori: Presidente: Francesco AMIRANTE; Giudici: Ugo DE SIERVO, Paolo MADDALENA, Alfio FINOCCHIARO, Alfonso QUARANTA, Franco GALLO, Luigi MAZZELLA, Gaetano SILVESTRI, Sabino CASSESE, Maria Rita SAULLE, Giuseppe TESAURO, Paolo Maria NAPOLITANO, Giuseppe FRIGO, Alessandro CRISCUOLO, Paolo GROSSI,

ha pronunciato la seguente

SENTENZA

nei giudizi di legittimità costituzionale dell'articolo 6, comma 3, e dell'articolo 14, commi 1, 2, 3 e 4, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), promossi dal Tribunale amministrativo regionale del Lazio con sentenza del 21 gennaio 2008 e dal Tribunale ordinario di Firenze con ordinanze del 12 luglio e del 26 agosto 2008, rispettivamente iscritte ai nn. 159, 323 e 382 del registro ordinanze 2008 e pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica nn. 22, 44 e 50, prima serie speciale, dell'anno 2008.

*Visti* gli atti di costituzione della Warm (World Association Reproductive Medicine), della Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la vita italiani, del Comitato per la tutela della salute della donna, di C. S. A. ed altro, di C. M. ed altro, nonchégli atti di intervento della

Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica ed altre e dell'Associazione Cecos Italia, della S.I.S.Me.R. s.r.l. (Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione s.r.l.), della Associazione Hera Onlus, della Associazione Sos Infertilità Onlus e di C. M. ed altro, della Cittadinanzattiva Toscana Onlus e del Presidente del Consiglio dei ministri;

*udito* nell'udienza pubblica del 31 marzo 2009 il Giudice relatore Alfio Finocchiaro;

*uditi* gli avvocati Gian Carlo Muccio per la Warm e per la S.I.S.Me.R. s.r.l., Isabella Loiodice e Filippo Vari per il Comitato per la tutela della salute della donna, Antonio Baldassarre e Giovanni Giacobbe per la Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la vita italiani, Gian Domenico Caiazza per C. S. A. ed altro, per l'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica ed altre e per la Associazione Cecos Italia, Ileana Alesso, Massimo Clara, Maria Paola Costantini, Marilisa D'Amico e Sebastiano Papandrea per C. M. ed altro e per l'Associazione Hera Onlus, per la Associazione Sos Infertilità Onlus e per Cittadinanzattiva Toscana Onlus e l'Avvocato dello Stato Gabriella Palmieri per il Presidente del Consiglio dei ministri.

*Ritenuto in fatto*

1. – Il Tribunale amministrativo regionale del Lazio, con sentenza 21 gennaio 2008, n. 398 (reg. ord. n. 159 del 2008) – con la quale, su rinvio dal Consiglio di Stato, in accoglimento del sesto motivo del ricorso proposto dalla Warm (World Association Reproductive Medicine), ha annullato le disposizioni delle linee guida, approvate con d.m. 21 luglio 2004 – ha sollevato, in riferimento agli artt. 3 e 32 della Costituzione, questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, commi 2 e 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui prevede, ai fini della applicazione della procedura della procreazione medicalmente assistita, la formazione di un numero limitato di embrioni, fino ad un massimo di tre, da impiantare contestualmente, e vieta la crioconservazione di embrioni al di fuori delle limitate ipotesi ivi previste.

Il Collegio rimettente ravvisa la rilevanza della questione di costituzionalità nel giudizio *a quo* nella circostanza che la ulteriore censura, ad opera della medesima ricorrente, delle predette linee guida – per contrasto con l'art. 32, secondo comma, e con gli artt. 2 e 3 Cost., nella parte in cui non consentono la crioconservazione degli embrioni al fine dell'impianto se non in ipotesi del tutto eccezionali e ne prevedono la formazione in un numero limitato fino ad un massimo di tre, da impiantare contestualmente – pur proposta avverso un atto a contenuto generale di fonte secondaria, tocca, in realtà, l'art. 14, commi 2 e 3, della legge n. 40 del 2004, di cui le citate norme regolamentari costituiscono letterale e pedissequa espressione, con la conseguenza che la contestazione delle disposizioni delle linee guida non potrebbe che passare attraverso una questione di legittimità costituzionale della norma di legge che ne costituisce il fondamento.

Sotto il profilo della non manifesta infondatezza, il Collegio rimettente – premesso che la finalità cui è ispirata l'intera legge n. 40 del 2004, secondo quanto si desume, in particolare, dall'art. 1, è quella di assicurare i diritti di tutti i soggetti coinvolti nella procedura di procreazione assistita, compreso il concepito, e che, ai sensi dell'art. 4, comma 2, lettera *a*), nel fare ricorso alle relative tecniche, è necessario ispirarsi al principio della gradualità, per evitare interventi aventi un grado di invasività tecnica e psicologica più gravoso (di quanto necessario) per i destinatari – ritiene che, non fornendo la legge n. 40 una definizione del termine «embrione», con esso si intenda fare riferimento ad un significato il più ampio possibile, vale a dire alla situazione che si determina a partire dalla fecondazione dell'ovulo.

Svolte tali considerazioni preliminari, il Collegio rimettente richiama l'art. 14 della legge n.

40 del 2004, intitolato «Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni», ove, al comma 2, si stabilisce che le tecniche di produzione degli embrioni «non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre» e, al comma 3, si afferma che nel caso in cui «il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile».

Rileva il giudice *a quo* che la preoccupazione manifestata dalle due disposizioni citate sembra essere essenzialmente quella di pervenire ad un unico impianto allo scopo precipuo di evitare la crioconservazione che sarebbe, invece, indispensabile nel caso in cui dovesse essere prodotto un numero di embrioni superiore a quello effettivamente impiantabile, ed in ogni caso superiore a tre: la ragione di tale previsione risiede, probabilmente – avverte il rimettente – nella circostanza che con la tecnica della crioconservazione molti embrioni possono andare perduti.

Detta disciplina sembra al rimettente contrastare con l'art. 3 Cost. per violazione del canone di ragionevolezza, ed ancora con il medesimo art. 3 per quanto attiene alla parità di trattamento, oltre che con l'art. 32 Cost. nella misura in cui consente pratiche che non bilancerebbero adeguatamente la tutela della salute della donna con quella dell'embrione.

Ed invero, osserva il giudice *a quo*, ammettere – come ha fatto la legge n. 40 del 2004, all'art. 14, comma 2 – la possibilità di un impianto di più embrioni (fino ad un massimo di tre), nella consapevolezza che alcuni di essi potranno disperdersi, significa accettare che per una concreta aspettativa di gravidanza è necessario procedere ad un impianto superiore all'unità e accettare, altres¨¬, che alcuni di tali embrioni, o anche uno solo, oltre a quello che dà luogo ad una gravidanza, possano andare dispersi.

Nelle situazioni appena descritte, la legge consente che la tutela dell'embrione affievolisca per lasciare spazio al fine perseguito, che è quello di consentire il ricorso ad una tecnica di procreazione medicalmente assistita garantita da concrete speranze di successo.

Ora, se finalità della legge è quella di individuare un giusto bilanciamento tra la tutela dell'embrione e quella dell'esigenza di procreazione, sarebbe irragionevole la previsione che impone la produzione di embrioni in numero tale da rendere possibile l'effettuazione di un unico impianto e comunque in numero non superiore a tre, cosìcome il sostanziale divieto di crioconservazione, ammessa nella sola ipotesi di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna insorto successivamente alle fecondazione.

La legge n. 40 del 2004 non avrebbe dovuto escludere la possibilità di consentire l'accertamento delle molte variabili che accompagnano la vicenda della procreazione assistita, quali ad esempio la salute e l'età della donna interessata e la possibilità che ella produca embrioni non forti, intendendo con ciònon quelli che sono capaci di produrre una «razza migliore» – idea espressamente e giustamente vietata dalla legge n. 40 del 2004 – ma semplicemente quelli che si possono rivelare più idonei a realizzare il risultato della gravidanza e della procreazione.

Né rileverebbe, in contrario, la previsione della variabilità da uno a tre degli embrioni impiantabili, sulla scorta del comma 2 dell'art. 14 della legge n. 40 del 2004, in quanto detta previsione tenderebbe ad assicurare concrete possibilità di gravidanza alle persone di medie condizioni fisiche, mentre non fornirebbe la medesima possibilità nei confronti delle donne non giovani o di quelle che non riescono a produrre contestualmente tre embrioni di buona qualità nei sensi prima precisati. E in ciòsi rivelerebbe, inoltre, la disparità di trattamento dovuta alla circostanza che situazioni diverse sarebbero sottoposte allo stesso trattamento predeterminato

per legge.

La predeterminazione del numero degli embrioni producibili e successivamente impiantabili, imposta dalla norma in modo aprioristico e a prescindere da ogni concreta valutazione del medico curante sulla persona che intende sottoporsi al procedimento di procreazione medicalmente assistita, non sarebbe in linea con quel bilanciamento di interessi che la legge n. 40 del 2004 sembrerebbe voler perseguire.

Il Collegio rimettente lamenta, altres¨¬, il *vulnus* al diritto alla salute, sancito dall'art. 32 della Costituzione. Infatti, la limitazione del numero degli embrioni producibili e contestualmente impiantabili e il divieto della crioconservazione degli stessi – se non nella circoscritta ipotesi prima descritta – comporterebbero che nell'ipotesi, tutt'altro che improbabile, di un tentativo non andato a buon fine, sia necessario assoggettare la donna ad un successivo trattamento ovarico, ossia ad una pratica medica che comporta in sé il rischio della sindrome da iperstimolazione ovarica e che trova nella legge, e non in esigenze di carattere medico, il suo fondamento. Pratica che, a prescindere da ogni valutazione delle conseguenze sul piano fisico e psicologico della paziente ad essa sottoposta, sarebbe in contrasto con gli stessi principi ispiratori della legge in esame, ed in particolare con quello della «minore invasività», espressamente enunciato nell'art. 4, comma 2, lettera *a*).

1.1. – Nel giudizio innanzi alla Corte si è costituita la Warm, parte del giudizio *a quo,* che ha concluso per la declaratoria di illegittimità costituzionale sollecitata dal Collegio rimettente, sviluppando argomentazioni adesive a quelle di cui all'atto introduttivo del giudizio di costituzionalità.

In particolare, con riferimento al ritenuto contrasto delle norme impugnate con l'art. 32 Cost., si rileva nell'atto di costituzione che il limite, imposto dalla legge n. 40 del 2004, di tre ovociti inseminabili si pone in contrasto con la tutela della salute della donna, riducendo irragionevolmente le possibilità di successo del trattamento di procreazione medicalmente assistita, impedendo al biologo di selezionare, tra quelli formatisi, gli embrioni più idonei a svilupparsi in un feto e di crioconservare quelli in eccesso per un futuro trasferimento, e costringendo la donna a sottoporsi a nuovi interventi di stimolazione ovarica e di prelievo chirurgico degli ovociti. D'altra parte, si evidenzia nella memoria di costituzione il rischio opposto, quello, cioè, di successo del processo di fecondazione, con possibile insorgenza di una gravidanza plurigemellare, che, a sua volta, comporta rischi per la salute della donna e del concepito.

Per altro verso, la Warm sottolinea che la normativa in questione elimina la discrezionalità della valutazione del medico – unico ad essere in grado di individuare il miglior bilanciamento tra rischi e benefici per la donna e per l'embrione, nel momento in cui si trovi ad applicare il trattamento sanitario di fecondazione assistita – in violazione dell'art. 3 Cost., per la discriminazione che si opererebbe tra le donne in buona salute, per le quali maggiore è la facilità di attecchimento degli embrioni, e quelle che non lo sono per età o condizioni fisiche.

Infine, la Warm ravvisa nelle disposizioni censurate un vizio di irragionevolezza interna, sotto il profilo della incoerenza teleologica, per essere i mezzi predisposti incongrui rispetto alla *ratio legis*, per il fatto che dette disposizioni, nel consentire la formazione, ed il contestuale unico impianto, per il divieto di crioconservazione, del numero massimo di tre embrioni, ammettono, ed anzi auspicano, che solo uno di essi attecchisca, con conseguente dispersione degli altri, derogando, in tal modo, all'obbligo di tutela dei diritti di tutti i soggetti coinvolti nella procedura.

La irragionevolezza emergerebbe, altres¨¬, nella comparazione con la disciplina della interruzione volontaria della gravidanza, poiché la tutela dell'embrione, cui si ispira il divieto di crioconservazione e di soppressione di cui all'art. 14 della legge n. 40 del 2004, scomparirebbe

una volta effettuata con successo la inseminazione, essendo consentito l'aborto, almeno fino al novantesimo giorno di gravidanza.

Infine, sarebbe irrazionale la previsione del numero massimo di tre embrioni impiantabili, in quanto privo di alcun supporto medico-scientifico.

L'associazione costituita richiede, altres¨¬, la dichiarazione di illegittimità costituzionale del comma 1 dell'art. 14 della legge n. 40 del 2004, che prescrive il divieto di soppressione e crioconservazione degli embrioni, la cui sopravvivenza, in presenza dell'accoglimento della questione di legittimità costituzionale dei commi 2 e 3 dello stesso articolo, determinerebbe una estensione dei divieti, senza ammettere alcuna possibilità di deroga.

1.2. – Nel giudizio innanzi alla Corte si sono altresìcostituite la Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la vita italiani ed il Comitato per la tutela della salute della donna – intervenuti *ad opponendum* nel giudizio principale – concludendo entrambi per la inammissibilità o la infondatezza della questione.

La prima ha eccepito la inammissibilità della questione, sotto il profilo del difetto di rilevanza, per non essersi il TAR rimettente pronunciato sulla carenza di interesse diretto della Warm nel giudizio, avendo erroneamente ritenuto che sulla relativa questione si fosse formato il giudicato, come stabilito dal Consiglio di Stato in sede di appello. Il Collegio rimettente avrebbe, inoltre, preso in considerazione alcuni motivi del ricorso della Warm respinti nella precedente sentenza e non riproposti.

Nel merito, la Federazione costituita ha rilevato che il limite massimo di tre embrioni è stabilito dalla legge n. 40 del 2004 ai fini della tutela della salute della donna e degli stessi embrioni, avuto riguardo alle difficoltà connesse alle gravidanze multiple. In sostanza, la legge n. 40 attuerebbe un ragionevole bilanciamento tra l'interesse della coppia alla genitorialità e il diritto alla vita del concepito, espressamente affermato dall'art. 1 della legge stessa. Del resto, anche la tutela della salute della donna sarebbe meglio garantita da una stimolazione ¡°soffice¡± che non da una stimolazione forte, effettuata allo scopo di avere a disposizione un numero abbondante di ovociti. Infine, anche la discrezionalità del medico dovrebbe rispettare le regole derivanti dalla esigenza di tutela dei diritti umani fondamentali.

Il Comitato per la tutela della salute della donna ha, a sua volta, eccepito la inammissibilità della questione in quanto sollevata con sentenza anziché con ordinanza, in violazione delle norme sul processo costituzionale. Il TAR rimettente – si rileva nella memoria – da un lato ha sollevato la questione di legittimità costituzionale, dall'altro ha definito in parte il giudizio con decisione impugnabile innanzi al Consiglio di Stato.

Altro profilo di inammissibilità della questione viene adombrato nel mutamento del quadro normativo per effetto dell'intervento delle nuove linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita, di cui al d.m. 11 aprile 2008, che avrebbe determinato la estinzione del giudizio amministrativo e, con esso, travolto il giudizio di costituzionalità.

Nel merito, il predetto Comitato ha insistito per la infondatezza della questione, rilevando che l'affievolimento del diritto alla vita dell'embrione non sarebbe materia disponibile da parte del legislatore ordinario, avuto riguardo al fondamento costituzionale di tale diritto, e che, inoltre, la limitazione a tre del numero massimo di embrioni impiantabili corrisponderebbe al numero massimo di embrioni suscettibili, secondo la scienza medica, di dar luogo alla gravidanza.

1.3. – Nel giudizio è intervenuto il Presidente del Consiglio dei ministri, rappresentato e difeso dall'Avvocatura generale dello Stato, che ha concluso, a sua volta, per la inammissibilità della questione, in quanto sollevata con sentenza, e, nel merito, per la sua infondatezza. Al

riguardo, osserva l'Autorità intervenuta che essa si risolve in una critica alle scelte discrezionali del legislatore, che ha, invece, a suo avviso, effettuato una ragionevole comparazione tra l'interesse della donna al buon esito della procedura di procreazione medicalmente assistita e la tutela dell'embrione.

1.4. – Sono altresìintervenute l'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, l'Associazione Cecos Italia e la S.I.S. Me.R. s.r.l., che hanno concluso per la declaratoria di illegittimità costituzionale delle norme censurate dal T.A.R., con argomentazioni adesive ai contenuti del provvedimento di rimessione della questione.

1.5. – Hanno, quindi, depositato memorie le parti costituite, Warm e Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la Vita italiani (che ha anche dubitato della sussistenza del requisito della incidentalità della questione sollevata) ed il Comitato per la tutela della salute della donna, insistendo nelle rispettive conclusioni. Quest'ultimo, in particolare, ha fatto presente che, nonostante la rimessione degli atti alla Corte, il giudizio *a quo* è proseguito, essendosi svolta una camera di consiglio a seguito della istanza di correzione di errore materiale proposta dalla Warm, nel senso di estendere la censura anche al comma 1 dell'art. 14 della legge n. 40 del 2004, ed essendo stata emessa una pronuncia, la sentenza n. 7956 del 2008, con la quale il TAR Lazio ha fornito una interpretazione autentica della precedente decisione con la quale aveva sollevato la questione di legittimità costituzionale in esame. In subordine, il predetto Comitato ha chiesto alla Corte di restituire gli atti al giudice *a quo* perché valuti nuovamente la rilevanza della questione alla luce del sopravvenuto decreto del Ministro della salute dell'11 aprile 2008, che ha adottato le nuove linee guida in materia di procreazione assistita; e di valutare la sopravvenuta irrilevanza della questione per effetto dell'abrogazione delle precedenti linee guida.

Hanno depositato memoria, altres¨¬, l'Avvocatura generale dello Stato, che ha insistito per la inammissibilità e l'infondatezza della questione, l'Associazione Cecos Italia e l'Associazione Luca Coscioni, oltre alle Associazioni Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e l'Associazione www.unbambino.it, che hanno, invece, concluso per la declaratoria di illegittimità costituzionale.

1.6. – Nell'imminenza della odierna udienza pubblica, la difesa della Warm ha depositato memoria, nella quale vengono analizzati i dati del Registro europeo relativi ai trattamenti effettuati nell'anno 2005, recentemente pubblicati a cura della Società Europea di Procreazione Medicalmente Assistita (ESHRE), che evidenziano il pregiudizio alla salute della donna, ed anche dell'embrione, che comporta l'applicazione della legge n. 40 del 2004, con particolare riferimento al divieto di formare più di tre embrioni ed al contestuale obbligo di trasferirli tutti, senza possibilità di crioconservarli.

Ha depositato memoria la Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la vita italiani, che ha ribadito le conclusioni già rassegnate, ponendo in particolare evidenza la mancata censura dell'art. 1 della legge n. 40, che, nel definire il concepito come soggetto titolare di diritti, costituisce la base dell'intero impianto legislativo, e sottolineando che l'obiettivo, costituzionalmente obbligato, di evitare nel massimo grado possibile la distruzione di embrioni umani senza impedire la procedura di procreazione medicalmente assistita, è perseguito dal legislatore con scelte politiche ragionevoli.

Nella memoria si pone altresìin rilievo che la stimolazione ¡°dolcei±, sufficiente per produrre un numero limitato di ovociti, tale da consentire la formazione di un numero massimo di tre embrioni, metterebbe al riparo dai rischi della iperstimolazione per la salute della donna.

Quanto all'argomento delle differenze di disciplina tra la legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza), e la legge n. 40 del 2004, rileva la Federazione intervenuta la erroneità del paragone tra la

situazione della donna la cui salute sia in pericolo a causa di una gravidanza non desiderata e quella della coppia che abbia richiesto l'applicazione della procedura di procreazione medicalmente assistita, tenuto anche conto della esigenza di evitare, nel primo caso, il ricorso all'aborto clandestino.

In definitiva, si osserva nella memoria, posto che l'inizio della vita si verifica con la formazione dell'embrione, la procreazione *in vitro* è fortemente desiderata e la decisione di effettuarla è frutto di una determinazione la cui maturità e fermezza è controllata anche dalle strutture sanitarie attraverso il colloquio preliminare previsto dall'art. 6 della legge in esame. La decisione della coppia che chiede di essere ammessa alla procreazione medicalmente assistita è anche una forma di assunzione di responsabilità verso il nuovo essere umano.

Anche il Comitato per la tutela della salute della donna ha depositato una memoria, nella quale ribadisce i rilievi di inammissibilità già svolti, e, nel merito, insiste per la infondatezza della questione sollevata dal TAR del Lazio, evidenziando il bilanciamento dei diritti di tutti i soggetti coinvolti nella PMA perseguito dalla legge n. 40 del 2004 e sottolineando i dati contenuti nell'ultima Relazione del Ministro della salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge, in cui si osserva che, dopo l'entrata in vigore della legge stessa, che limita il numero di embrioni che puòessere creato per ogni ciclo di procreazione artificiale, si è verificato un crollo delle complicanze da iperstimolazione ovarica.

Si rileva, nella memoria, che sono la stessa scienza e tecnica a richiedere ormai una limitazione – spesso anche inferiore ai tre embrioni – al fine di garantire il buon esito dell'impianto. Al riguardo, si richiamano le linee guida elaborate dalla *Human Fertilisation and Embriology Authority* (HFEA), che sovrintende all'applicazione delle tecniche di riproduzione medicalmente assistita nel Regno Unito, secondo le quali è opportuno procedere al trasferimento di non più di due embrioni nella generalità dei casi e di tre embrioni, al massimo, solo nel caso di donne ultraquarantenni.

Sulla questione della irrevocabilità del consenso all'impianto di embrioni, premesso che l'impianto è incoercibile e che la violazione dell'obbligo non comporta sanzioni a carico della donna, si rileva nella memoria che l'unica ragione che puòindurre la donna, dopo aver deciso di sottoporsi alla tecnica di PMA, a modificare il proprio intendimento è la volontà di ricorrere alla procreazione assistita per selezionare gli embrioni migliori, scartando gli altri. In sostanza, con la sottoposizione della questione alla Corte costituzionale, si chiederebbe la introduzione di una soluzione eugenetica, la quale, tra l'altro, determinerebbe una completa *deregulation* nel settore della procreazione artificiale.

2. – Il Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza emessa il 12 luglio 2008 (r.o. n. 323 del 2008), ha sollevato questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, commi 1 e 2, della legge n. 40 del 2004, per contrasto con gli artt. 3 e 32, primo e secondo comma, Cost., nella parte in cui impongono il divieto di crioconservazione degli embrioni soprannumerari, la necessarietà della creazione di un numero massimo di tre embrioni nonché dell'unico e contemporaneo impianto degli stessi; e dell'art. 6, comma 3, ultima parte, della stessa legge per contrasto con l'art. 32, secondo comma, Cost., laddove prevede la irrevocabilità del consenso da parte della donna all'impianto in utero degli embrioni creati.

Si premette nell'ordinanza che C.S.A. e P.G., dopo avere ottenuto, in via d'urgenza, l'autorizzazione dallo stesso Tribunale a procedere alla diagnosi genetica preimpianto con crioconservazione dei residui embrioni risultati affetti dalla patologia della esostosi, da cui la donna era affetta, avevano acquisito relazioni mediche dalle quali si evidenziava che la previsione delle modalità predeterminate di esecuzione della PMA di cui all'art. 14, comma 2, della legge n. 40 del 2004 erano irragionevoli ed inique nel caso concreto, in relazione alla salute della ricorrente e alla possibilità di creazione di embrioni malati pari a cinquanta per cento sicché, nella specie, il numero di embrioni necessari ad assicurare una adeguata

percentuale di successo era pari a sei.

A seguito del rifiuto delle responsabili del Centro cui la coppia si era rivolta, motivato dal contrasto della richiesta con l'art. 14 della citata legge, i due si erano rivolti al giudice della cautela, chiedendo, tra l'altro, che questi autorizzasse il Centro a produrre un numero di embrioni adeguato a scontare il «rischio genetico» e «diagnostico» del caso concreto, non inferiore a sei unità, eccependo anche la illegittimità costituzionale dell'art. 14, commi 1 e 2, della legge n. 40 del 2004.

Il Tribunale ad¨¬to, premessa l'ammissibilità della proposizione della questione di legittimità costituzionale in sede cautelare, ha rilevato che l'assetto voluto dalla legge, con riguardo all'obbligo della creazione di un numero massimo di tre embrioni da impiantarsi con unico contemporaneo impianto ed il conseguente divieto di crioconservazione degli embrioni (c.d. embrioni sovrannumerari), crea grave nocumento alla salute della donna e, nello stesso tempo, non garantisce il fine che la legge medesima si propone come programmatico («favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana...»: art. 1, legge n. 40 del 2004), fornendo soluzioni contraddittorie e non ottimali. Infatti – osserva il giudice *a quo* – la legge impone, in caso di insuccesso, la necessità di procedere a plurime stimolazioni ovariche, in quanto prevede la esaustività di ciascun ciclo di produzione ed impianto, non consentendo la crioconservazione degli embrioni per successivi impianti, e comportando seri problemi per la salute della donna che si deve sottoporre a trattamenti ormonali plurimi, con conseguenze mediche accertate.

Di qui la lesione dell'art. 32, primo comma, Cost., sotto il profilo del diritto della salute della donna, pur nel bilanciamento con quella dell'embrione richiesto dall'art. 1 della legge n. 40 del 2004, atteso che, al di là della definizione giuridica del concetto di concepito, deve ritenersi, ad avviso del giudice *a quo*, la prevalenza del diritto alla salute dell'essere persona rispetto a ciòche ancora persona non è.

Si ritiene altresìleso il principio di ragionevolezza, estrinsecazione del principio di uguaglianza sostanziale di cui all'art. 3 Cost., in quanto si trattano in unico modo posizioni soggettive del tutto dissimili e che necessiterebbero di un approccio di cura diverso. Ridurre la fecondazione assistita ad un modello unico, valido per tutte le situazioni concrete che si presentano alla attenzione dei medici, equivarrebbe ad obliterare completamente quelle che sono le acquisizioni scientifiche, le quali indicano come i plurimi fattori che afferiscono alla coppia genitoriale incidono sulla scelta del trattamento da attuare, che quindi deve essere lasciato (come, d'altra parte, tutti i trattamenti medici, salvo sempre il consenso informato) alla discrezionalità del medico, che è il depositario del sapere tecnico del caso concreto.

La tecnica prescelta – rileva il rimettente – è irragionevole per la imposizione di una sola possibilità di impianto con un numero massimo di tre embrioni, in assenza di ogni valutazione dei vari fattori che accedono al singolo caso concreto e che ne condizionano l'esito (età, malattie, tipo di sterilità etc.) e comporta un pericolo ulteriore per la salute della donna e del feto conseguente all'aumento dei parti bi o plurigemellari.

Il rimettente deduce, altres¨¬, la violazione dell'art. 32, secondo comma, Cost., che vieta i trattamenti sanitari obbligatori se non imposti per legge nel rispetto della dignità della persona umana. La predeterminazione di un protocollo sanitario unico, non configurato sulle necessità di cura della singola persona e sull'adesione allo stesso, comporterebbe la sottoposizione della persona a trattamento sanitario non voluto e non volto alla tutela della salute sua propria o della collettività. L'unica eccezione alla obbligatorietà dell'impianto che la legge n. 40 contempla è posta dall'art. 14, comma 2, cit., laddove si sospende il trasferimento nell'utero in caso di malattia della madre, non prevedibile al tempo della fecondazione e per il solo periodo necessario al superamento di tale stato di malattia. Ciòcomporta anche, secondo il giudice *a quo*, un *vulnus* all'art. 32, secondo comma, Cost., ad opera della norma dettata dall'art. 6 della

legge n. 40 del 2004, nella parte in cui sancisce la irrevocabilità del consenso ad accedere alle tecniche di fecondazione assistita dal momento della fecondazione dell'ovulo, con riferimento alla posizione della donna cui deve essere praticato l'impianto.

2.1. – Nel giudizio innanzi alla Corte si sono costituiti C.S.A. e P.G., parti private nel giudizio cautelare, concludendo per la declaratoria di illegittimità costituzionale delle norme censurate.

2.2. – Ha spiegato intervento il Presidente del Consiglio dei ministri, rappresentato e difeso dall'Avvocatura generale dello Stato, che ha dedotto la inammissibilità della questione in quanto sollevata nel corso di un procedimento cautelare, e, nel merito, ha concluso per la infondatezza, trattandosi di materia riservata alla discrezionalità legislativa.

2.3. – E'altresìintervenuta l'Associazione Sos Infertilità Onlus, assumendo di avere diritto di far valere le proprie ragioni dinanzi alla Corte in quanto la eventuale declaratoria di illegittimità costituzionale si rifletterebbe direttamente sull'attività stessa dell'associazione che, come da statuto, ha per scopo quello della cura e dell'assistenza alle coppie infertili, e sostenendo la illegittimità costituzionale delle disposizioni censurate, per violazione degli artt. 3, 31 e 32 Cost.

2.4. – Analoghe considerazioni sono svolte da M.C. e G.R., intervenuti sulla base del convincimento di avere diritto di far valere le proprie ragioni nel giudizio, in quanto la eventuale declaratoria di illegittimità costituzionale si rifletterebbe direttamente sulla loro condizione e sul processo dagli stessi instaurato innanzi al Tribunale ordinario di Firenze, con provvedimento di urgenza in ordine al quale è stata sollevata questione di legittimità costituzionale (ord. n. 382 del 2008); nonché dall'Associazione Hera Onlus, avente, fra i propri scopi statutari, il sostegno e la tutela delle coppie infertili.

2.5. – Infine, sono intervenute, fuori termine, l'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, oltre alle Associazioni Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e l'Associazione www.unbambino.it, che hanno concluso per la declaratoria di illegittimità costituzionale.

2.6. – Nella imminenza della udienza, ha depositato memoria la difesa di C.S.A. e P.G., insistendo nelle conclusioni rassegnate. Si sottolinea, in particolare, nella memoria, per un verso, che il bilanciamento tra interesse alla tutela della salute della donna e quello alla tutela dell'embrione viene operato, nella legge n. 40 del 2004, in termini di contraddittorietà rispetto all'assetto dei valori della Costituzione come interpretati dalla giurisprudenza costituzionale sin dalla sentenza n. 27 del 1975; per l'altro, che tra gli obiettivi perseguiti dalla legge in esame e le soluzioni predisposte allo scopo esiste una contraddittorietà che rischia di compromettere il risultato finale della soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o infertilità. Infatti, la opzione in favore di un modello terapeutico unico ed inderogabile, normativamente definito in modo tassativo, e non configurato sulle necessità di cura della singola persona, determina – si rileva nella memoria – una totale insensibilità alle esigenze poste dalla situazione concreta, con conseguente inidoneità al raggiungimento dei fini che la legge stessa si propone, ivi compresa la tutela dell'embrione. L'operatore sanitario, costretto ad adottare un protocollo uniforme a prescindere dalle caratteristiche della fattispecie concreta, viene esautorato di qualsiasi autonomia tecnica per la predisposizione della soluzione terapeutica adeguata alla situazione patologica cui è chiamato a dare risposta, in contrasto anche con principi e norme cogenti per il professionista nonché con le buone pratiche mediche, e, quindi, con il codice di deontologia medica.

Nella memoria si sottolinea, poi, che, sulla idoneità di scelte generali e di principio, tassativamente predeterminate dal legislatore, a regolare vicende attinenti a *status* e diritti fondamentali inerenti alla sfera personale dell'individuo, la giurisprudenza costituzionale si è

ripetutamente pronunciata, evidenziando la irragionevolezza di soluzioni che prescindano dalla considerazione delle specificità del caso concreto. Al riguardo, si richiama la giurisprudenza in tema di adozione, con riguardo alla deroga al limite di età tra adottante e adottato.

Ulteriore elemento di irragionevolezza della normativa censurata si ritiene possibile individuare nel mutato contesto normativo (per effetto di alcune decisioni di merito e dell'approvazione delle nuove linee guida emanate in tema di procreazione assistita dal ministro della salute con d.m. 11 aprile 2008), circa l'ammissibilità della diagnosi preimpianto. Tale riconoscimento non avrebbe alcuna utilità pratica se la coppia fosse comunque vincolata all'obbligo di un unico e contemporaneo impianto di non più di tre embrioni e al divieto di crioconservazione.

Infine, nella memoria si individuano le ragioni della necessità di sottoporre a vaglio di legittimità costituzionale – come il rimettente ha fatto – anche l'art. 6, comma 3, della legge n. 40 del 2004, nella parte relativa alla irrevocabilità del consenso all'impianto una volta avvenuta la fecondazione, per esigenze di coerenza sistematica rispetto ad un assetto normativo che, con una censura limitata al solo art. 14, commi 1 e 2, potrebbe risultare comunque viziato da una disarmonia interna. Al riguardo, si rileva, in particolare, che, se pure la disposizione di cui si tratta pone un comando privo di specifica sanzione per l'ipotesi di violazione da parte della paziente, tuttavia, nell'ambiguità della legge, si finisce per rimettere all'interprete la eventuale scelta rispetto alla decisione di adottare misure coattive per far rispettare il comando violato.

2.7. – Sono state, infine, depositate memorie nell'interesse delle Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e Associazione www.unbambino.it.

3. – Il Tribunale ordinario di Firenze ha sollevato, con ordinanza del 26 agosto 2008 (r.o. n. 382 del 2008), questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre», per contrasto con gli artt. 2, 3 e 32 Cost.; dell'art. 14, comma 3, della stessa legge, limitatamente alle parole «Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile», «di forza maggiore», «non prevedibile al momento della fecondazione», «fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile», per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 Cost.; dell'art. 6, comma 3, della legge n. 40 del 2004, nella parte in cui non contiene, in fine, le parole «e, dalla donna, anche successivamente», per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 Cost.; dell'art. 14, comma 4, per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 Cost.

La questione è stata sollevata nel procedimento su ricorso ai sensi dell'art. 700 cod. proc. civ. di due coniugi infertili ed affetti da malattie genetiche i quali, dopo aver fatto, ripetutamente ed inutilmente, ricorso alle tecniche di fecondazione assistita, avevano richiesto in via di urgenza che venisse emesso l'ordine di eseguire a loro favore la c.d. fecondazione *in vitro*, previa diagnosi pre-impianto, e che si provvedesse a trasferire nell'utero della signora C. gli embrioni creati in base alle direttive impartite dalla medesima paziente ed applicando le procedure dettate dalla scienza medica per assicurare il miglior successo della tecnica in considerazione dell'età e dello stato di salute della paziente, tenuto anche conto del rischio di gravidanze plurigemellari pericolose, provvedendo altresìa crioconservare per un futuro impianto gli embrioni risultati idonei e che non fosse possibile trasferire immediatamente.

Il rimettente, negata la possibilità di una lettura costituzionalmente orientata delle norme di cui si tratta, per il carattere inequivocabile del dato normativo, ha motivato la rilevanza della questione nel giudizio *a quo* alla stregua della considerazione che le disposizioni della legge n. 40 del 2004 costituiscono chiaro ostacolo all'accoglimento delle richieste formulate dai ricorrenti. In proposito, rilevato che tali richieste hanno come presupposto la legittimità della c.d. diagnosi preimpianto – secondo il giudice *a quo* da considerare perfettamente consentita, con efficacia *erga omnes*, dopo la pronuncia del TAR del Lazio 21 gennaio 2008, n. 398 e dopo

la emanazione delle nuove Linee guida di applicazione della legge n. 40 del 2004 – osserva il giudice *a quo* che questa Corte, con ordinanza n. 369 del 2006, ha dichiarato la manifesta inammissibilità della questione di legittimità costituzionale dell'art. 13 della legge n. 40 del 2004, nella parte in cui faceva divieto di sottoporre l'embrione, prima dell'impianto, a diagnosi per l'accertamento di eventuali patologie, sul presupposto della necessità di verificare la costituzionalità anche di altri articoli della stessa legge (segnatamente della disciplina della «revocabilità del consenso solo fino alla fecondazione dell'ovulo», del «divieto di creazione di embrioni in numero superiore a quello necessario per un unico impianto, obbligatorio quindi per tutti gli embrioni», del «divieto di crioconservazione e di soppressione di embrioni»), non impugnati. Ne deduce il giudice *a quo* l'inutilità dell'affermazione del diritto dei ricorrenti a procedere a diagnosi preimpianto laddove non svincolati dall'obbligo di unico e contemporaneo impianto di non più di tre embrioni, dal divieto di crioconservazione degli stessi al di fuori della rigida ipotesi di cui all'art. 14, comma 3, della legge, e dall'irrevocabilità del consenso al trattamento di PMA allorquando sia avvenuta la fecondazione dell'ovulo. Vi è, secondo il rimettente, rilevanza delle dedotte questioni anche in ordine al *periculum in mora*, posto che i tempi di un giudizio ordinario (sicuramente più lunghi di un procedimento cautelare *ante causam*) costituiscono fattore di per sé idoneo a pregiudicare l'esigenza di tutela.

In punto di non manifesta infondatezza, il giudice *a quo* ritiene che la normativa di cui al comma 2 dell'art. 14, laddove impone la creazione di non più di tre embrioni ai fini di un loro unico e contemporaneo impianto, sia in contrasto con i precetti costituzionali di cui agli artt. 2, 3 e 32 Cost., in quanto determina la reiterata sottoposizione della donna a trattamenti che, in quanto invasivi e a basso tasso di efficacia, sarebbero lesivi del principio di rispetto della dignità umana, in spregio a quanto previsto dall'art. 2 Cost. La disposizione in esame verrebbe, inoltre, a creare disparità di trattamento fra situazioni che eguali fra loro non sono e richiedono trattamenti differenziati, in violazione del principio di eguaglianza sostanziale di cui all'art. 3 Cost., oltre a violare il diritto fondamentale alla salute proclamato dall'art. 32 della Cost., determinando il forte rischio di reiterata sottoposizione della donna a trattamenti ad alto tasso di pericolosità per la sua salute fisica e psichica.

Il giudice *a quo* si chiede quale debba essere, una volta ammessa la c.d. diagnosi preimpianto, la sorte del divieto di crioconservazione e soppressione degli embrioni, la cui ragione di esistenza era sicuramente più che coerente con il preesistente divieto, che imponeva la sequenza creazione-trasferimento-impianto dell'embrione, in una situazione di irrevocabilità del consenso dalla donna fornito alla PMA, a tutto vantaggio di una situazione che lo stesso legislatore definisce di «tutela dell'embrione».

Secondo il rimettente, peraltro, la assoluta libertà di produzione sovrannumeraria di embrioni determinerebbe, a sua volta, una situazione che, pur se inserita all'interno dei ragionevoli presupposti normativi di cui agli artt. 1, 4 e 5 della legge, rischia di essere pur sempre foriera di problematiche non scevre da implicazioni di natura etica, giuridica, ed anche gestionale ed economica (solo se si pensa, ad es., che le Linee guida, sia nella loro versione originaria sia in quella attuale, prevedono che «gli embrioni che verranno definiti in stato di abbandono saranno crioconservati in maniera centralizzata con oneri a carico dello Stato»): donde la limitazione della questione di legittimità costituzionale dell'art. 14 della legge n. 40 del 2004 nel senso sopra indicato.

A tali censure si aggiunge quella rivolta all'art. 6, comma 3, della legge n. 40, che, a corollario delle norme precedenti, prevede che la volontà di sottoposizione al trattamento di PMA non possa essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal medesimo comma dopo che sia avvenuta la fecondazione dell'ovulo. I parametri di costituzionalità sono anche in tal caso gli artt. 2, 13 e 32 (quest'ultimo in tutta la sua estensione) Cost., cui si aggiunge l'art. 3 Cost., con la indicazione, quale *tertium comparationis*, del successivo comma 4, che espressamente attribuisce in ogni tempo al medico responsabile della struttura il potere di decidere di non procedere alla procreazione medicalmente assistita per motivi di ordine

medico-sanitario, che nel loro ambito non possono non annoverare anche quelli più specificamente inerenti la salute fisica e psichica della donna.

L'intervento sull'art. 6, comma 3, della legge n. 40 del 2004 viene richiesto al fine di dare coerenza ad un sistema normativo che, con una censura limitata (per le ragioni sopra esposte) ai soli commi 2 e 3 dell'art. 14, permarrebbe comunque viziato da una sua disarmonia interna (evidenziata dalla Corte costituzionale, nella ordinanza n. 369 del 2006, anche con riferimento alla norma ora in questione). Se il sistema normativo che si chiede scaturisca dalla ottenuta liceità della diagnosi preimpianto e dalla richiesta censura di costituzionalità è improntato sulla superiorità riconosciuta alla tutela della salute della donna (sancita dalla legge n. 194 del 1978 sulla interruzione volontaria della gravidanza e che non puòessere vanificata da una normativa come quella in esame), è allora conseguenza necessaria che, per ragioni di coerenza sistematica, sia la sola donna ad essere legittimata alla revoca del consenso al trattamento di PMA.

A conferma di quanto sopra, vi sarebbe la chiara disposizione (sia pure non di rango legislativo) contenuta in ciascuna delle versioni delle Linee guida (sezione «Crioconservazione degli embrioni: modalità e termini») a mente della quale «la donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento degli embrioni crioconservati».

Infine, viene sollevata questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 4, della legge n. 40 del 2004, per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione.

La disposizione in questione, secondo il rimettente, non è di immediata chiarezza: in particolare, non sarebbe chiaro se essa sia una norma sulla interruzione volontaria della gravidanza (come si evincerebbe dal ricorso al termine «gravidanze» e al richiamo alla legge n. 194 del 1978) – nel senso, cioè, di non impedire una interruzione volontaria della gravidanza riguardo a parte soltanto degli embrioni coinvolti (come rimedio *ex post* a non desiderate gravidanze gemellari da PMA) – o (come si evincerebbe dall'iniziale inciso «ai fini della presente legge sulla procreazione medicalmente assistita») una specificazione del divieto di crioconservazione o soppressione degli embrioni, di cui al comma 1 dell'art. 14. Correttamente – osserva il giudice *a quo* – i ricorrenti avevano evidenziato come il divieto abbia una sua giustificazione laddove, adottata la scelta di produrre più di un embrione (due o al massimo tre, secondo l'imposizione di cui si chiede la censura), si decida poi di impiantarne in numero minore, in violazione della regola del loro unico e contemporaneo impianto. Laddove, invece, venga a cadere la regola della produzione di non più di tre embrioni, del loro unico e contemporaneo impianto e del rigido divieto di crioconservazione, non avrebbe più senso nemmeno il divieto di riduzione embrionaria.

Una ragion d'essere della norma potrebbe permanere per il tramite del richiamo contenuto alla disciplina sulla interruzione della gravidanza, ma si tratterebbe di un richiamo a questo punto superfluo e ridondante, essendo già sufficiente quello contenuto nel primo comma dell'art. 14 (possibilità di soppressione di embrioni nei casi previsti dalla legge n. 194 del 1978).

Si chiede, infine, il rimettente se non si corra il rischio di una deriva eugenetica, in particolare di una «eugenetica negativa», intendendosi tale quella volta a far sìche non nascano persone portatrici di malattie ereditarie e non già a perseguire scopi di «miglioramento» della specie umana.

Altro, e non meno importante, dubbio è se davvero coppie al cui interno non vi sia sterilità o infertilità, ma che siano a forte rischio di trasmissibilità di malattie genetiche, non vengano a ricevere, per il fatto di non poter ricorrere a PMA e nell'ambito di essa a diagnosi preimpianto e a selezione embrionaria, un trattamento deteriore rispetto a coppie, sempre a forte rischio di trasmissibilità di malattie genetiche ma al cui interno vi sia sterilità o infertilità, che invece,

ove accolte le prospettate questioni di legittimità costituzionale, a tutto quanto sopra potrebbero ricorrere.

Al riguardo, peraltro, il giudice *a quo* rileva come, data prevalenza al diritto alla salute della donna su ogni possibile situazione soggettiva dell'embrione, quello della «eugenetica negativa» finisca con l'essere un falso problema, non risolto, ed anzi aggravato dalla costrizione della donna, già sottoposta a stimolazione ovarica e ad intervento di impianto, a ricorrere poi ad interruzione, volontaria o meno che essa sia, della gravidanza.

3.1. – Nel giudizio innanzi alla Corte, si sono costituiti C.M. e G.R., parti del giudizio di merito.

3.2. – Ha spiegato intervento il Presidente del Consiglio dei ministri, rappresentato e difeso dall'Avvocatura generale dello Stato, che ha concluso per la inammissibilità e la infondatezza della questione, alla stregua di argomentazioni analoghe a quelle riferite con riguardo al giudizio introdotto con la ordinanza r.o. n. 323 del 2008.

3.3. – Sono altresìintervenute l'Associazione Hera O.N.L.U.S., l'Associazione Sos Infertilità Onlus, l'Associazione Cittadinanzattiva Toscana Onlus, l'Associazione Cecos Italia, l'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, oltre alle Associazioni Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e l'Associazione www.unbambino.it, ciascuna delle quali ha aderito alla richiesta di declaratoria di illegittimità costituzionale delle disposizioni censurate.

3.4. – Nella imminenza della data fissata per la udienza pubblica, l'Avvocatura generale dello Stato ha depositato memorie nei giudizi introdotti con le ordinanze r.o. n. 323 e 382 del 2008, insistendo nelle conclusioni rassegnate.

La difesa erariale ha ribadito, esplicitandola, l'eccezione di inammissibilità delle questioni in quanto sollevate nel corso di procedimenti cautelari, rilevando che il contenuto del provvedimento richiesto finirebbe per produrre effetti immodificabili, con ricadute sulla rilevanza delle questioni medesime. In definitiva, l'Avvocatura generale evidenzia la mancanza di incidentalità delle questioni, in quanto la eventuale pronuncia di accoglimento concretizzerebbe la tutela richiesta innanzi al Tribunale rimettente.

Le questioni sarebbero poi inammissibili, in quanto concernenti un settore la cui regolamentazione giuridica richiede una attenta e prudente composizione degli interessi in giuoco attraverso una delicata opera di bilanciamento dei valori, nell'ambito di una valutazione politico-discrezionale di spettanza del legislatore.

Nelle memorie si deduce il vizio di fondo dal quale sarebbe affetto il ragionamento del giudice rimettente, consistente in ci¨°, che la sollevata questione dei commi 2 e 3 dell'art. 14 della legge n. 40, come motivata dallo stesso giudice, non toccherebbe il divieto di carattere generale di crioconservazione e soppressione di embrioni contenuto nel comma 1 dello stesso articolo, con la conseguenza che non avrebbe senso chiedere la eliminazione della eccezione alla regola del divieto contenuto nel comma 3.

Una ulteriore ragione di inammissibilità sarebbe da ravvisare nell'intento del rimettente di mettere in discussione l'impianto della intera legge. Ed ancora, le ragioni di eventuale illegittimità costituzionale coinvolgerebbero anche altre norme della legge n. 40. Infine, il rimettente porrebbe una questione meramente interpretativa.

Nel merito, le questioni sarebbero infondate. Premesso che il comma 2 dell'art. 14 della legge trasfonde le indicazioni contenute nella Risoluzione sulla fecondazione artificiale approvata dal Parlamento europeo il 16 marzo 1989 e si uniforma alla scelta del legislatore tedesco, l'Avvocatura dello Stato ritiene che le ordinanze di rimessione consistano in una

critica alle scelte discrezionali del legislatore, che ha effettuato una comparazione di interessi fra quello della donna al buon esito della procreazione assistita e quello alla tutela dell'embrione. La ragionevolezza del limite numerico contenuto nel comma 2 dell'art. 14 è coerente, secondo l'Autorità intervenuta, con le conclusioni della scienza e della tecnica al fine di garantire il buon esito dell'impianto. La memoria contiene dei dati dell'Istituto superiore della Sanità dai quali risulterebbe che, successivamente alla entrata in vigore della legge n. 40, siano aumentati i centri, le coppie trattate e le gravidanze, e che l'elevato numero di gravidanze trigemine in Italia non sarebbe conseguenza diretta delle previsioni normative, ma da correlare alle modalità di attuazione della procedura in determinati casi.

Infine, nelle memorie si esclude l'assimilabilità della prescritta irrevocabilità del consenso all'impianto, disposta dal comma 3 dell'art. 6, ad un trattamento sanitario obbligatorio, che, invece, contempla quelle attività terapeutiche o diagnostiche volte a prevenire o curare malattie nell'interesse del soggetto destinatario, oltre che della salute collettiva. Né l'irrevocabilità del consenso è assistita da una procedura di esecuzione forzata.

Sono state depositate memorie nell'interesse di M.C. e G.R., nonché dell'Associazione Hera O.N.L.U.S., dell'Associazione Sos Infertilità Onlus, dell'Associazione Cittadinanza attiva Toscana O.N.L.U.S. e dell'Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica.

*Considerato in diritto*

1. – Il Tribunale amministrativo regionale del Lazio (r.o. n. n. 159 del 2008) dubita, con sentenza, in riferimento agli artt. 3 e 32 Cost., della legittimità costituzionale dell'art. 14, commi 2 e 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui il loro disposto prevede, ai fini della applicazione della procedura della procreazione medicalmente assistita, la formazione di un numero limitato di embrioni, fino ad un massimo di tre, da impiantare contestualmente, consentendo, solo per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna, la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile.

Il Tribunale ordinario di Firenze (r.o. n. 323 del 2008) sospetta, con riferimento ai medesimi parametri costituzionali, la illegittimità costituzionale dell'art. 14, commi 1 e 2, della stessa legge n. 40 del 2004, nella parte in cui il loro disposto impone il divieto della crioconservazione degli embrioni soprannumerari, la obbligatorietà della creazione di un numero massimo di tre embrioni e dell'unico e contemporaneo impianto di embrioni comunque non superiore a tre, perché la predeterminazione di un protocollo sanitario unico comporterebbe la sottoposizione della donna a trattamento sanitario non voluto e non volto alla tutela della salute propria, né della collettività.

Lo stesso Tribunale dubita, altresì, della legittimità costituzionale dell'art. 6, comma 3, ultima parte, della stessa legge, laddove prevede la irrevocabilità del consenso da parte della donna all'impianto in utero degli embrioni creati, per violazione dell'art. 32, secondo comma, Cost., che vieta i trattamenti sanitari obbligatori, se non imposti per legge e nel rispetto della dignità della persona umana.

Il Tribunale ordinario di Firenze (r.o. n. 382 del 2008) censura l'art. 14, comma 2, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre», per contrasto con gli artt. 2, 3 e 32 della Costituzione; l'art. 14, comma 3, della stessa legge, limitatamente alle parole «Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile», «di forza maggiore», «non prevedibile al momento della

fecondazione», «fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile», per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione; l'art. 14, comma 4, della richiamata legge, per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione, in quanto tale norma determinerebbe la reiterata sottoposizione della donna a trattamenti che, in quanto invasivi e a basso tasso di efficacia, sarebbero lesivi del principio di rispetto della dignità umana; creerebbe disparità di trattamento fra situazioni che eguali fra loro non sono e richiedono trattamenti differenziati, in contrasto con il principio di eguaglianza sostanziale di cui all'art. 3 Cost., violando il diritto fondamentale alla salute per il forte rischio di reiterata sottoposizione della donna a trattamenti ad alto tasso di pericolosità per la sua salute fisica e psichica.

Lo stesso Tribunale denuncia, infine, l'art. 6, comma 3, della stessa legge, nella parte in cui non contiene, in fine, le parole «e, dalla donna, anche successivamente», per contrasto con gli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione.

2. – I tre provvedimenti giurisdizionali sollevano questioni largamente coincidenti e ciòrende opportuna la riunione dei giudizi al fine della trattazione congiunta e della decisione con un'unica sentenza.

3. – Deve essere, preliminarmente, confermata l'ordinanza adottata, nel corso dell'odierna udienza pubblica, ed allegata alla presente sentenza, con la quale sono stati dichiarati inammissibili gli interventi dell'Associazione Cecos Italia, delle Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nonché della S.I.S.Me.R. s.r.l. (Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione s.r.l.), nel giudizio introdotto con ordinanza n. 159 del 2008; gli interventi dell'Associazione Sos Infertilità Onlus, dell'Associazione Hera Onlus, nonché di C.M. e G.R., nel giudizio introdotto con ordinanza n. 323 del 2008; gli interventi dell'Associazione Hera Onlus, dell'Associazione Sos Infertilità Onlus, dell'Associazione Cittadinanzattiva Toscana Onlus, dell'Associazione Cecos Italia, nonché delle Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nel giudizio introdotto con ordinanza n. 382 del 2008. Ciòin applicazione del consolidato orientamento della giurisprudenza costituzionale, secondo cui non sono ammissibili gli interventi, nel giudizio di legittimità costituzionale in via incidentale, di soggetti che non siano parti nel giudizio *a quo*, né siano titolari di un interesse qualificato, immediatamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio (*ex plurimis*, sent. n. 96 del 2008, ord. n. 393 del 2008, n. 414 del 2007).

4. – Occorre ora esaminare le eccezioni di inammissibilità prospettate dalle parti in relazione ai vari provvedimenti di remissione.

4.1. – L'eccezione di inammissibilità prospettata dall'Avvocatura generale dello Stato e dal Comitato per la tutela della salute della donna per avere il TAR del Lazio sollevato le questioni con sentenza anziché con ordinanza, in violazione delle norme sul processo costituzionale, non è fondata.

Questa Corte ha, infatti, affermato – e il principio deve essere ribadito nella presente sede – che «la circostanza non comporta inammissibilità della questione, posto che, come si desume dalla lettura dell'atto, nel promuovere questione di legittimità costituzionale, il giudice *a quo* ha disposto la sospensione del procedimento principale e la trasmissione del fascicolo alla cancelleria della Corte costituzionale, sìche a tale atto, anche se autoproclamantesi ¡°sentenza¡±, deve essere riconosciuta natura di ¡°ordinanza¡±, sostanzialmente conforme a quanto previsto dall'art. 23 della legge n. 87 del 1953» (sentenza n. 452 del 1997).

4.2. – Altra eccezione di inammissibilità è prospettata, sempre con riferimento alla questione sollevata dal TAR, dalla Federazione Nazionale dei Centri e dei Movimenti per la vita italiani, sotto il profilo della rilevanza, per non essersi detto giudice pronunciato sulla carenza

di interesse diretto della Warm (World Association Reproductive Medicine), ricorrente nel giudizio *a quo*, avendo erroneamente ritenuto che sulla relativa questione si sarebbe formato il giudicato, come stabilito dal Consiglio di Stato in sede di appello.

Neppure tale eccezione merita accoglimento, avendo il TAR non implausibilmente affermato che sulla legittimazione ad agire della Warm non vi era alcuno spazio di riesame, essendosi, sul punto, formato il giudicato, secondo quanto si evincerebbe dalla sentenza di rinvio del Consiglio di Stato.

4.3. – Parimenti non fondata è l'ulteriore eccezione di inammissibilità, sollevata dal Comitato per la tutela della salute della donna, a seguito del mutamento del quadro normativo per effetto dell'intervento delle nuove linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita, di cui al d.m. 11 aprile 2008, che avrebbe determinato la estinzione del giudizio amministrativo e, con esso, avrebbe travolto il giudizio di costituzionalità.

È infatti sufficiente rilevare l'operatività delle linee guida del 2004 fino al momento della loro sostituzione e, quindi, della pendenza del giudizio amministrativo, senza considerare che nessuna incidenza le sopravvenute linee guida possono esercitare su alcuna delle questioni sollevate.

4.4. – Con la memoria del Comitato per la tutela della salute della donna e della Federazione nazionale dei centri e dei Movimenti per la vita italiani è stata eccepita l'inammissibilità della questione sollevata dal TAR, in quanto priva del requisito della incidentalità, dal momento che l'oggetto del giudizio principale finirebbe per coincidere sostanzialmente con quello del giudizio di costituzionalità.

Anche tale eccezione non è fondata.

Ai fini dell'ammissibilità di una questione di costituzionalità, sollevata nel corso di un giudizio dinanzi ad un'autorità giurisdizionale, è necessario, fra l'altro, che essa investa una disposizione avente forza di legge di cui il giudice rimettente sia tenuto a fare applicazione, quale passaggio obbligato ai fini della risoluzione della controversia oggetto del processo principale. Nel caso di specie, non è dubbio che l'eventuale accoglimento delle questioni prospettate relativamente ai commi 2 e 3 dell'art. 14 della legge n. 40 del 2004 produrrebbe un concreto effetto nel giudizio *a quo*, satisfattivo della pretesa dedotta dalle parti private, poiché dovrebbero essere accolte le doglianze mosse contro le norme secondarie censurate (nello stesso senso, sul principio, sentenze nn. 303 e 50 del 2007).

4.5. – Con riguardo alle questioni sollevate con le ordinanze n. 323 e n. 382 del 2008 dal Tribunale ordinario di Firenze, la difesa erariale ne ha eccepito l'inammissibilità in quanto sollevate nel corso di procedimenti cautelari, rilevando, da un lato, che il contenuto del provvedimento richiesto finirebbe per produrre effetti immodificabili, con ricadute sulla rilevanza delle questioni medesime ed evidenziando, dall'altro, la mancanza di incidentalità delle questioni, in quanto la eventuale pronuncia di accoglimento concretizzerebbe la tutela richiesta innanzi al Tribunale rimettente.

L'eccezione non è fondata.

La giurisprudenza di questa Corte ammette la possibilità che siano sollevate questioni di legittimità costituzionale in sede cautelare, sia quando il giudice non provveda sulla domanda, sia quando conceda la relativa misura, purché tale concessione non si risolva nel definitivo esaurimento del potere cautelare del quale in quella sede il giudice fruisce (sentenza n. 161 del 2008 e ordinanze n. 393 del 2008 e n. 25 del 2006).

Nella specie, i procedimenti cautelari sono ancora in corso ed i giudici *a quibus* non hanno esaurito la propria *potestas iudicandi*: risulta, quindi, incontestabile la loro legittimazione a

sollevare in detta fase le questioni di costituzionalità delle disposizioni di cui sono chiamati a fare applicazione (sentenza n. 161 del 2008).

5. – La questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 1, della legge n. 40 del 2004 è stata sollevata, in riferimento agli artt. 3 e 32, primo e secondo comma, Cost., dal Tribunale ordinario di Firenze con l'ordinanza del 12 luglio 2008 (r.o. n. 323 del 2008): essa è manifestamente inammissibile per carenza di motivazione sulla rilevanza.

5.1. – L'art. 14, commi 2 e 3, della stessa legge è stato censurato dal TAR del Lazio e dal Tribunale ordinario di Firenze con la ordinanza del 26 agosto 2008, con argomenti sostanzialmente coincidenti, mentre lo stesso Tribunale ordinario di Firenze, con l'ordinanza 12 luglio 2008, ha censurato – oltre al comma 1 – il comma 2 dell'art. 14, e non il comma 3.

La questione sollevata dal TAR del Lazio investe l'art. 14, commi 2 e 3, della legge n. 40 nella parte in cui impone la creazione di un numero di embrioni da impiantare comunque non superiore a tre ed il contestuale impianto degli stessi e vieta la crioconservazione di embrioni al di fuori delle limitate ipotesi ivi previste. Il rimettente sospetta il contrasto delle norme censurate con gli artt. 3 e 32 Cost. Sotto il primo profilo, rileva, anzitutto, una intrinseca irragionevolezza della disciplina, che, da un lato, si dichiara ispirata allo scopo di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o infertilità, e, dall'altro, impone il predetto limite numerico alla produzione di embrioni, prescindendo da ogni concreta valutazione del medico sulla persona che intende sottoporsi al procedimento di procreazione medicalmente assistita, e preoccupandosi solo di evitare il ricorso alla crioconservazione, che puòdeterminare la perdita degli embrioni, rischiando, così, anche l'inutile sacrificio degli embrioni prodotti. La previsione in esame, quindi, non sarebbe in linea con quel bilanciamento di interessi che la legge n. 40 del 2004 sembrerebbe voler perseguire.

Per altro verso, tale limitazione determinerebbe, secondo il TAR, una ingiustificata disparità di trattamento in funzione delle diverse condizioni fisiche della donna che ricorre alla procreazione assistita.

Infine, il *vulnus* all'art. 32 Cost. viene ravvisato nell'assoggettamento, che la disciplina censurata determina, ad un successivo trattamento di stimolazione ovarica nella non improbabile ipotesi di esito infelice del primo tentativo di impianto, in contrasto proprio con quel principio della minore invasività che risulta espressamente indicato, nell'art. 4, comma 2, lettera *a*), della legge, tra i principi cui deve ispirarsi la tecnica in esame.

5.2. – Il Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza del 12 luglio 2008 (r.o. n. 323 del 2008), ha sollevato la questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge n. 40 del 2004, per contrasto con gli artt. 3 e 32, primo e secondo comma, Cost., nella parte in cui pone l'obbligo di creazione di un numero massimo di tre embrioni nonché dell'unico e contemporaneo impianto degli stessi. La questione è stata sollevata nel corso dello stesso procedimento in occasione di emissione di ordinanza di autorizzazione alla diagnosi preimpianto, a seguito della quale i ricorrenti avevano acquisito relazioni mediche, che avevano evidenziato la possibilità di creazione di embrioni affetti da patologie pari al cinquanta per cento, sicché, nella specie, il numero di embrioni necessari ad assicurare una adeguata percentuale di successo era pari a sei

La lesione dell'art. 32, primo comma, Cost. viene sospettata sotto il profilo del diritto della salute della donna, che dovrebbe, pur nel bilanciamento con quella dell'embrione richiesto dall'art. 1 della legge n. 40 del 2004, ritenersi prevalente sul diritto di chi ancora persona non è: la legge impone, in caso di insuccesso, la necessità di procedere a plurime stimolazioni ovariche, non consentendo la crioconservazione degli embrioni per successivi impianti e comportando seri problemi per la donna che si deve sottoporre a trattamenti ormonali plurimi, con conseguenze mediche accertate.

Si ritiene, altresì, leso il principio di ragionevolezza per il trattamento identico di posizioni soggettive del tutto dissimili e che necessiterebbero di un approccio di cura diverso, obliterandosi completamente le acquisizioni scientifiche, le quali indicano come i plurimi fattori che afferiscono alla coppia genitoriale incidono sulla scelta del trattamento da attuare, che quindi deve essere lasciato (come d'altra parte tutti i trattamenti medici salvo sempre il consenso informato) alla discrezionalità del medico, che è il depositario del sapere tecnico del caso concreto.

La violazione dell'art. 32, secondo comma, Cost., che vieta i trattamenti sanitari obbligatori, se non imposti per legge nel rispetto della dignità della persona umana, viene ravvisata nella predeterminazione di un protocollo sanitario unico, non configurato sulle necessità di cura della singola persona e di adesione allo stesso e che comporta la sottoposizione della persona a trattamento sanitario non voluto e non finalizzato alla tutela della salute sua propria o della collettività.

5.3. – Il Tribunale ordinario di Firenze, infine, con ordinanza emessa il 26 agosto 2008 (r.o. n. 382 del 2008), sospetta che il comma 2 dell'art. 14, laddove impone la creazione di non più di tre embrioni ai fini di un loro unico e contemporaneo impianto, rechi *vulnus* all'art. 2 Cost., determinando la reiterata sottoposizione della donna a trattamenti che, in quanto invasivi e a basso tasso di efficacia, sarebbero lesivi del principio di rispetto della dignità umana; che ingeneri disparità di trattamento fra situazioni che eguali fra loro non sono e richiedono trattamenti differenziati, in violazione del principio di eguaglianza sostanziale di cui all'art. 3 Cost.; che violi il diritto fondamentale alla salute proclamato dall'art. 32 Cost., determinando il forte rischio di reiterata sottoposizione della donna a trattamenti ad alto tasso di pericolosità. Peraltro, per evitare la assoluta libertà di produzione soprannumeraria di embrioni, che determinerebbe problematiche di natura etico-religiosa, si chiede la declaratoria di illegittimità nei limiti sopra indicati (limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre»).

5.4. – Viene, altresì, censurato il comma 3 dell'art. 14, secondo gli stessi parametri di costituzionalità (quanto all'art. 32 Cost., alla luce anche della necessità di evitare che la donna, costretta ad accettare l'impianto di embrioni portatori di gravi patologie, debba dapprima iniziare una gravidanza per poi, volontariamente o meno, interromperla, con grave nocumento per la sua salute fisica e psichica), limitatamente alle parole «Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile», «di forza maggiore», «non prevedibile al momento della fecondazione», «fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile». Si intende cosìevitare la creazione di situazioni paradossali come quelle evidenziate nel ricorso (nell'esempio fatto, una sopravvenuta ed improvvisa sindrome febbrile potrebbe dar luogo a crioconservazione al contrario di una preesistente grave patologia geneticamente trasmissibile). Inoltre, il comma 3 in esame, implicando un trattamento sulla persona senza il consenso di quest'ultima e in assenza di superiori ragioni di interesse generale o di tutela della sicurezza ed incolumità pubbliche contemplate da espressa disposizione normativa, sarebbe altresìin contrasto con gli artt. 13 e 32, secondo comma, Cost.

A queste osservazioni si è opposto dalla difesa erariale che il legislatore ha effettuato una ragionevole comparazione tra l'interesse della donna e la tutela dell'embrione, che il limite di tre embrioni tutela la salute della donna e degli embrioni, che la legge n. 40 del 2004 opera un bilanciamento fra l'interesse della coppia e il diritto alla vita del concepito, che la salute della donna è meglio garantita da una stimolazione ¡°soffice¡±, che la limitazione a tre del numero massimo di embrioni impiantabili corrisponderebbe al numero massimo di embrioni suscettibili, secondo la scienza medica, di dar luogo alla gravidanza.

6. – Le sollevate questioni di legittimità costituzionale dell'art. 14, commi 2 e 3, sono fondate, nei limiti che seguono.

6.1. – Va premesso che la legge in esame rivela – come sottolineato da alcuni dei rimettenti – un limite alla tutela apprestata all'embrione, poiché anche nel caso di limitazione a soli tre del numero di embrioni prodotti, si ammette comunque che alcuni di essi possano non dar luogo a gravidanza, postulando la individuazione del numero massimo di embrioni impiantabili appunto un tale rischio, e consentendo un affievolimento della tutela dell'embrione al fine di assicurare concrete aspettative di gravidanza, in conformità alla finalità proclamata dalla legge. E dunque, la tutela dell'embrione non è comunque assoluta, ma limitata dalla necessità di individuare un giusto bilanciamento con la tutela delle esigenze di procreazione.

Ciòposto, deve rilevarsi che il divieto di cui al comma 2 dell'art. 14 determina, con la esclusione di ogni possibilità di creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, e comunque superiore a tre, la necessità della moltiplicazione dei cicli di fecondazione (in contrasto anche con il principio, espresso all'art. 4, comma 2, della gradualità e della minore invasività della tecnica di procreazione assistita), poiché non sempre i tre embrioni eventualmente prodotti risultano in grado di dare luogo ad una gravidanza. Le possibilità di successo variano, infatti, in relazione sia alle caratteristiche degli embrioni, sia alle condizioni soggettive delle donne che si sottopongono alla procedura di procreazione medicalmente assistita, sia, infine, all'età delle stesse, il cui progressivo avanzare riduce gradualmente le probabilità di una gravidanza.

Il limite legislativo in esame finisce, quindi, per un verso, per favorire – rendendo necessario il ricorso alla reiterazione di detti cicli di stimolazione ovarica, ove il primo impianto non dia luogo ad alcun esito – l'aumento dei rischi di insorgenza di patologie che a tale iperstimolazione sono collegate; per altro verso, determina, in quelle ipotesi in cui maggiori siano le possibilità di attecchimento, un pregiudizio di diverso tipo alla salute della donna e del feto, in presenza di gravidanze plurime, avuto riguardo al divieto di riduzione embrionaria selettiva di tali gravidanze di cui all'art. 14, comma 4, salvo il ricorso all'aborto. Ciòin quanto la previsione legislativa non riconosce al medico la possibilità di una valutazione, sulla base delle più aggiornate e accreditate conoscenze tecnico-scientifiche, del singolo caso sottoposto al trattamento, con conseguente individuazione, di volta in volta, del limite numerico di embrioni da impiantare, ritenuto idoneo ad assicurare un serio tentativo di procreazione assistita, riducendo al minimo ipotizzabile il rischio per la salute della donna e del feto.

Al riguardo, va segnalato che 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 fonda l'arte medica: sicché, 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 (sentenze n. 338 del 2003 e n. 282 del 2002).

La previsione della creazione di un numero di embrioni non superiore a tre, in assenza di ogni considerazione delle condizioni soggettive della donna che di volta in volta si sottopone alla procedura di procreazione medicalmente assistita, si pone, in definitiva, in contrasto con l'art. 3 Cost., riguardato sotto il duplice profilo del principio di ragionevolezza e di quello di uguaglianza, in quanto il legislatore riserva il medesimo trattamento a situazioni dissimili; nonché con l'art. 32 Cost., per il pregiudizio alla salute della donna – ed eventualmente, come si è visto, del feto – ad esso connesso.

Deve, pertanto, dichiararsi la illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge n. 40 del 2004 limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre».

L'intervento demolitorio mantiene, così, salvo il principio secondo cui le tecniche di produzione non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario, secondo accertamenti demandati, nella fattispecie concreta, al medico, ma esclude

la previsione dell'obbligo di un unico e contemporaneo impianto e del numero massimo di embrioni da impiantare, con ciòeliminando sia la irragionevolezza di un trattamento identico di fattispecie diverse, sia la necessità, per la donna, di sottoporsi eventualmente ad altra stimolazione ovarica, con possibile lesione del suo diritto alla salute.

Le raggiunte conclusioni, che introducono una deroga al principio generale di divieto di crioconservazione di cui al comma 1 dell'art. 14, quale logica conseguenza della caducazione, nei limiti indicati, del comma 2 – che determina la necessità del ricorso alla tecnica di congelamento con riguardo agli embrioni prodotti ma non impiantati per scelta medica – comportano, altresì, la declaratoria di incostituzionalità del comma 3, nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come previsto in tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna.

7. – La questione di costituzionalità dell'art. 14, comma 4, della stessa legge, sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 13 e 32 Cost., dal Tribunale ordinario di Firenze con l'ordinanza r.o. n. 382 del 2008, è manifestamente inammissibile, per difetto di motivazione sulla rilevanza nel giudizio *a quo*.

8. – Del pari manifestamente inammissibile, sempre per difetto di rilevanza, è la questione di legittimità costituzionale dell'art. 6, comma 3, della medesima legge, nella parte in cui non consente, dopo la fecondazione dell'ovulo, la revoca della volontà all'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, di cui entrambe le ordinanze del Tribunale ordinario di Firenze chiedono la declaratoria di illegittimità costituzionale al solo fine di dare coerenza al sistema.

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

riuniti i giudizi;

*dichiara* l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre»;

*dichiara* l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 3, della legge n. 40 del 2004 nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna;

*dichiara* manifestamente inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 1, della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 3 e 32, primo e secondo comma, della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza r.o. n. 323 del 2008;

*dichiara* manifestamente inammissibili le questioni di legittimità costituzionale dell'articolo 6, comma 3, della legge n. 40 del 2004, sollevate, in riferimento agli artt. 3 e 32 della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze con ordinanza r.o. n. 323 del 2008 e, in riferimento agli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione, dallo stesso Tribunale con ordinanza r.o. n. 382 del 2008;

*dichiara* manifestamente inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'articolo 14, comma 4, della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza r.o. n. 382 del 2008.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 1iã aprile 2009.

F.to:

Francesco AMIRANTE, Presidente

Alfio FINOCCHIARO, Redattore

Giuseppe DI PAOLA, Cancelliere

Depositata in Cancelleria l'8 maggio 2009.

Il Direttore della Cancelleria

F.to: DI PAOLA

Allegato:

ordinanza letta all'udienza del 31 marzo 2009

ORDINANZA

*Rilevato* che nel giudizio di legittimità costituzionale introdotto con ordinanza del Tribunale amministrativo regionale del Lazio reg. ord. n. 159 del 2008 sono intervenute l'Associazione Cecos Italia, le Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nonché la S.LS.Me.R. s.r.l. – Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione s.r.l., nessuna delle quali è stata parte nel giudizio *a quo*;

che nel giudizio introdotto con ordinanza del Tribunale di Firenze reg. ord. n. 323 del 2008 sono intervenuti l'Associazione Sos Infertilità Onlus, l'Associazione Hera Onlus, nonché C.M. e G.R., nessuno dei quali è stato parte nel giudizio *a quo*;

che nel giudizio introdotto con ordinanza del Tribunale di Firenze reg. ord. n. 382 del 2008 sono intervenute l'Associazione Hera Onlus, l'Associazione Sos Infertilità Onlus, l'Associazione Cittadinanzattiva Toscana Onlus, l'Associazione Cecos Italia, nonché le Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nessuna delle quali è stata parte nel giudizio *a quo*;

che, per costante giurisprudenza di questa Corte, sono ammessi a intervenire nel giudizio incidentale di legittimità costituzionale le sole parti del giudizio principale e i terzi portatori di un interesse qualificato, immediatamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio e non semplicemente regolato, al pari di ogni altro, dalla norma oggetto di censura *(ex plurimis*, sentenza n. 96 del 2008; ordinanze n. 393 del 2008, n. 414 del 2007, ordinanza pronunciata all'udienza del 26 febbraio 2008);

che l'inammissibilità dell'intervento non viene meno in forza della pendenza di un

procedimento analogo a quello principale, posto che l'ammissibilità di tale intervento contrasterebbe con il carattere incidentale del giudizio di legittimità costituzionale, in quanto l'accesso delle parti a detto giudizio avverrebbe senza la previa verifica della rilevanza e della non manifesta infondatezza della questione da parte del giudice *a quo* (sentenza n. 220 del 2007; ordinanza n. 393 del 2008, cit., ordinanze pronunciate alle udienze del 3 luglio 2007 e del 19 giugno 2007).

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

*dichiara* inammissibili gli interventi dell'Associazione Cecos Italia, delle Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nonché della S.I.S.Me.R. s.r.l. – Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione s.r.l., nel giudizio introdotto con ordinanza reg. ord. n. 159 del 2008; gli interventi dell'Associazione Sos Infertilità Onlus, dell'Associazione Hera Onlus nonché di C.M. e G.R., nel giudizio introdotto con ordinanza reg. ord. n. 323 del 2008; gli interventi dell'Associazione Hera Onlus, dell'Associazione Sos Infertilità Onlus, dell'Associazione Cittadinanzattiva Toscana Onlus, dell'Associazione Cecos Italia, nonché delle Associazioni Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica, Amica Cicogna Onlus, Madre Provetta Onlus, Cerco un bimbo, L'altra Cicogna Onlus e www.unbambino.it, nel giudizio introdotto con ordinanza reg. ord. n. 382 del 2008.

F.to: Francesco Amirante, Presidente

---

*Le sentenze e le ordinanze della Corte costituzionale sono pubblicate nella prima serie speciale della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (a norma degli artt. 3 della legge 11 dicembre 1984, n. 839 e 21 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092) e nella Raccolta Ufficiale delle sentenze e ordinanze della Corte costituzionale (a norma dell'art. 29 delle Norme integrative per i giudizi davanti alla Corte costituzionale, approvate dalla Corte costituzionale il 16 marzo 1956).*

*Il testo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale fa interamente fede e prevale in caso di divergenza.*

# CORTE COSTITUZIONALE

Sentenza **162/2014** (ECLI:IT:COST:2014:162)
Giudizio: **GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE**
Presidente: **SILVESTRI** - Redattore: **TESAURO**
Udienza Pubblica del **08/04/2014**; Decisione del **09/04/2014**
Deposito del **10/06/2014**; Pubblicazione in G. U. **18/06/2014**
Norme impugnate: Artt. 4, c. 3°, 9, c. 1° e 3°, e 12, c. 1°, della legge 19/02/2004, n. 40.
Massime: **37993 37994 37995 37996 37997**
Atti decisi: **ordd. 135, 213 e 240/2013**

## SENTENZA N. 162

## ANNO 2014

REPUBBLICA ITALIANA

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

LA CORTE COSTITUZIONALE

composta dai signori: Presidente: Gaetano SILVESTRI; Giudici : Luigi MAZZELLA, Sabino CASSESE, Giuseppe TESAURO, Paolo Maria NAPOLITANO, Giuseppe FRIGO, Alessandro CRISCUOLO, Paolo GROSSI, Giorgio LATTANZI, Aldo CAROSI, Marta CARTABIA, Sergio MATTARELLA, Mario Rosario MORELLI, Giancarlo CORAGGIO, Giuliano AMATO,

ha pronunciato la seguente

SENTENZA

nei giudizi di legittimità costituzionale degli artt. 4, comma 3, 9, commi 1 e 3, e 12, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), promossi dal Tribunale ordinario di Milano con ordinanza dell'8 aprile 2013, dal Tribunale ordinario di Firenze con ordinanza del 29 marzo 2013 e dal Tribunale ordinario di Catania con ordinanza del 13 aprile 2013, rispettivamente iscritte ai nn. 135, 213 e 240 del

registro ordinanze 2013 e pubblicate nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica nn. 24, 41 e 46, prima serie speciale, dell'anno 2013.

Visti gli atti di costituzione di P.E. ed altro, di C.P. ed altro, di V.A. e della società cooperativa UMR–Unità di Medicina della Riproduzione, nonchè gli atti di intervento della Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica ed altri, della Associazione Vox–Osservatorio italiano sui diritti e del Presidente del Consiglio dei ministri;

udito nell'udienza pubblica dell'8 aprile 2014 il Giudice relatore Giuseppe Tesauro;

uditi gli avvocati Filomena Gallo e Gianni Baldini per l'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica ed altri, Marilisa D'Amico, Maria Paola Costantini e Massimo Clara per P.E. ed altro, per C.P. ed altro e per V.A., Maria Paola Costantini e Massimo Clara per la società cooperativa UMR–Unità di Medicina della Riproduzione e l'avvocato dello Stato Gabriella Palmieri per il Presidente del Consiglio dei ministri.

*Ritenuto in fatto*

1.– Il Tribunale ordinario di Milano, il Tribunale ordinario di Firenze ed il Tribunale ordinario di Catania, con ordinanze dell'8 aprile, del 29 marzo e del 13 aprile 2013, hanno sollevato, in riferimento agli artt. 3 Cost. (tutte le ordinanze), 2, 31 e 32 Cost. (la prima e la terza ordinanza), nonché (la prima ordinanza) agli artt. 29 e 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali, firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con la legge 4 agosto 1955, n. 848 (d'ora in avanti: CEDU), questioni di legittimità costituzionale dell'art. 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita) (tutte le ordinanze) e degli artt. 9, commi 1 e 3, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3», e 12, comma 1, di detta legge (la prima e la terza ordinanza).

2.– Il Tribunale ordinario di Milano premette che nel giudizio principale due coniugi hanno proposto reclamo ex art. 669-terdecies del codice di procedura civile chiedendo, in riforma dell'ordinanza pronunciata dal giudice di prima istanza, che sia ordinato in via d'urgenza ad un medico chirurgo al quale si erano rivolti, di eseguire in loro favore, secondo le metodiche della procreazione medicalmente assistita (di seguito: PMA) la fecondazione di tipo eterologo, mediante donazione di gamete maschile, a causa dell'infertilità assoluta, dovuta ad azoospermia completa, da cui risulta affetto il coniuge maschio.

Il rimettente deduce che, con ordinanza del 2 febbraio 2011, ha sollevato questioni di legittimità costituzionale delle norme sopra indicate, in riferimento a molteplici parametri costituzionali, e questa Corte, con ordinanza n. 150 del 2012, ha ordinato la restituzione degli atti, per un rinnovato esame dei termini delle stesse, in considerazione della sopravvenuta sentenza della Grande Camera della Corte europea dei diritti dell'uomo del 3 novembre 2011, S.H. e altri contro Austria.

2.1.– Il giudice a quo svolge ampie argomentazioni per sostenere che quest'ultima sentenza permetterebbe di ritenere che il divieto in esame si pone in contrasto con gli artt. 8 e 14 della CEDU. A suo avviso, «devono, dunque, essere integralmente riproposti i principi illustrati e le argomentazioni dispiegate a sostegno della questione di legittimità costituzionale già sollevata», in riferimento all'art. 117, primo comma, Cost. ed in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU.

2.2.– Secondo il rimettente, il quale implicitamente, ma chiaramente, deduce la sussistenza dei requisiti di cui all'art. 5 della legge n. 40 del 2004, le disposizioni censurate si porrebbero,

altresì, in contrasto con gli artt. 2, 29 e 31 Cost., poiché violerebbero il diritto fondamentale alla piena realizzazione della vita privata familiare ed il diritto di autodeterminazione delle coppie colpite da sterilità o infertilità irreversibile. L'art. 2 Cost. garantisce, infatti, anche il diritto alla formazione di una famiglia, riconosciuto dall'art. 29 Cost., mentre il successivo art. 30, stabilendo la giusta e doverosa tutela dei figli, reca un «passaggio che presuppone – riconoscendolo – e tutela la finalità procreativa del matrimonio». I concetti di famiglia e genitorialità dovrebbero essere, inoltre, identificati tenendo conto dell'evoluzione dell'ordinamento e del principio in virtù del quale «la Costituzione non giustifica una concezione della famiglia nemica delle persone e dei loro diritti» (sentenza n. 494 del 2002).

Il concepimento mediante pratiche di PMA non violerebbe il diritto del concepito al riconoscimento formale e sostanziale di un proprio status filiationis, «elemento costitutivo dell'identità personale», congruamente tutelato anche in caso di fecondazione eterologa, in considerazione dell'assunzione dei pertinenti obblighi da parte dei genitori biologici e non genetici. La citata sentenza della Grande Camera della Corte di Strasburgo avrebbe, inoltre, confermato la riconducibilità del diritto in esame all'art. 8 della CEDU e, in definitiva, il diritto di identità e di autodeterminazione della coppia in ordine alla propria genitorialità sarebbe leso dal divieto di accesso ad un certo tipo di fecondazione anche quando, come nella specie, essa sia indispensabile.

2.3.– Le norme in esame violerebbero anche gli artt. 3 e 31 Cost., dato che i principi di non discriminazione e ragionevolezza rendono ammissibile la fissazione di determinati limiti ai diritti, ma vietano di stabilire una diversità di trattamento di situazioni identiche o omologhe, in difetto di ragionevoli giustificazioni.

La formazione di una famiglia, che include la scelta di avere figli, costituirebbe un diritto fondamentale della coppia, rispondente ad un interesse pubblico riconosciuto e tutelato dagli art. 2, 29 e 31 Cost. Obiettivo della legge n. 40 del 2004 sarebbe «quello di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dall'infertilità della coppia mediante il ricorso alla procreazione medicalmente assistita». In considerazione di tale finalità, il divieto stabilito dal citato art. 4, comma 3, recherebbe vulnus a detti parametri, perché discriminatorio ed irragionevole, in quanto per esso sono «trattate in modo opposto coppie con limiti di procreazione, risultando differenziate solo in virtù del tipo di patologia che affligge l'uno o l'altro dei componenti della coppia». Nonostante sussistano elementi di diversità tra fecondazione omologa ed eterologa, «l'esame comparato delle due situazioni evidenzia comunque nel confronto tra le condizioni delle due categorie di coppie infertili una loro sostanziale sovrapponibilità, pur in assenza di coincidenza di tutti gli elementi di fatto». In particolare, «all'identico limite (infertilità e sterilità di coppia) dovrebbe corrispondere la comune possibilità di accedere alla migliore tecnica medico-scientifica utile per superare il problema, da individuarsi in relazione alla causa patologica accertata». L'elemento non comune (costituito dalla specificità della patologia) non sarebbe sufficiente ad escludere l'eguaglianza delle situazioni, sotto il profilo giuridico, e sarebbe palese la «natura discriminatoria del divieto totale di fecondazione eterologa […], [che non costituirebbe] l'unico mezzo, e nemmeno il più ragionevole, per rispondere alla tutela dei concorrenti diritti, potenzialmente confliggenti con il riconoscimento del diritto di accedere alle pratiche di PMA eterologa».

Secondo il giudice a quo, nel nostro ordinamento vi sono istituti che, ammettendo «la frattura tra genitorialità genetica e genitorialità legittima, quali l'adozione», conforterebbero la legittimità di rapporti parentali che prescindono da una relazione biologica genitoriale.

2.4.– Le norme censurate violerebbero, inoltre, gli artt. 3 e 32 Cost., poiché il divieto dalle stesse posto «rischia di non tutelare l'integrità fisica e psichica delle coppie in cui uno dei due componenti non presenta gameti idonei a concepire un embrione». Ad avviso del rimettente, le tecniche di PMA costituirebbero rimedi terapeutici «sia in relazione ai beni che ne risultano

implicati, sia perché consistono in un trattamento da eseguirsi sotto diretto controllo medico, finalizzato a superare una causa patologica comportante un difetto di funzionalità dell'apparato riproduttivo di uno dei coniugi (o conviventi) che impedisce la procreazione, rimuovendo, nel contempo, le sofferenze psicologiche connesse alla difficoltà di realizzazione della scelta genitoriale». La scienza medica consente, poi, di eseguire tecniche di fecondazione in vivo e in vitro di tipo eterologo, con utilizzo di gameti sia maschili, sia femminili, provenienti da un donatore terzo rispetto alla coppia. Vertendosi in materia di pratica terapeutica, «la regola di fondo» dovrebbe essere «l'autonomia e la responsabilità del medico che, con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali» (sentenza n. 151 del 2009), mentre le disposizioni in esame vieterebbero, non ragionevolmente, l'espansione della genitorialità, in presenza di cause ostative superabili sulla scorta delle nuove metodiche mediche.

3.– Il Tribunale ordinario di Firenze espone che nel giudizio principale, introdotto con ricorso ai sensi dell'art. 700 cod. proc. civ., una coppia di coniugi ha chiesto che sia accertato il diritto di essi istanti a: a) ricorrere alle metodiche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo; b) utilizzare il materiale genetico di terzo donatore anonimo acquisito direttamente dalla coppia ovvero dal centro secondo quanto previsto dai decreti legislativi 6 novembre 2007, n. 191 (Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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), e 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), «per la fecondazione degli ovociti della sig.ra B.». I ricorrenti hanno dedotto di essere sposati dal 2004 e di non essere riusciti a concepire un figlio per vie naturali, a causa della assoluta sterilità del marito, provata dalla documentazione medica prodotta, e di avere vanamente tentato all'estero, per tre anni, la fecondazione eterologa, sia in vivo sia in vitro, affrontando notevoli sacrifici economici ed un elevato stress psico-fisico, provocato dall'invasività dei relativi trattamenti.

Il rimettente deduce che, con ordinanza del 6 settembre 2010, ha sollevato questione di legittimità costituzionale del citato art. 4, comma 3, in riferimento agli artt. 3 e 117, primo comma, Cost., in relazione al combinato disposto degli artt. 8 e 14 della CEDU, e questa Corte, con ordinanza n. 150 del 2012, ha disposto la restituzione degli atti.

3.1.– Posta questa premessa, il giudice a quo puntualizza che i ricorrenti versano nella condizione prevista dagli artt. 1, comma 2, e 4, comma 1, della legge n. 40 del 2004, in virtù dei quali il ricorso alla PMA è consentito «qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità» e sia «accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico». Nella specie, dalla documentazione prodotta risulta che il coniuge maschio è affetto da «azoospermia con assenza di cellule spermatogeniche» ed «azoospermia non ostruttiva in ipogonadismo-ipogonadotropo (azoospermia non ostruttiva secretoria pre-testicolare)», anche a seguito dei trattamenti con gonadotropine e terapia androgenica sostitutiva, risultando effettuati senza successo alcuni tentativi di PMA di tipo omologo. Pertanto, sussisterebbe, come previsto dalla legge n. 40 del 2004, l'impossibilità di rimuovere le ragioni impeditive della procreazione ed un'ipotesi di sterilità da causa accertata, con la conseguenza che l'unica tecnica di PMA possibile sarebbe quella di tipo eterologo, vietata dalla norma censurata. I ricorrenti vantano, inoltre, i requisiti stabiliti dall'art. 5 della legge n. 40 del 2004, «essendo viventi, coniugi, maggiorenni ed in età parzialmente fertile». La considerazione che la questione di legittimità costituzionale è stata sollevata nel corso di un giudizio cautelare non ne escluderebbe l'ammissibilità, dato che lo

stesso non è stato definito e non è stato reso alcun provvedimento sulla domanda cautelare.

3.2.– Il giudice a quo, dopo avere motivato in ordine alla manifesta infondatezza dell'eccezione di illegittimità costituzionale proposta in riferimento all'art. 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU, sostiene che il citato art. 4, comma 3, violi il principio di ragionevolezza (art. 3 Cost.). L'art. 1 della legge n. 40 del 2004 precisa, infatti, che obiettivo di questa legge è quello di «favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana» consentendo a questo scopo «Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita [...] qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità». Il divieto in esame realizzerebbe, invece, un diverso trattamento delle coppie aventi problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità, nonostante che la sostanziale eguaglianza delle situazioni dovrebbe comportare l'eguale possibilità di ricorrere alla PMA, mediante il ricorso alla tecnica idonea per porre rimedio alla causa della patologia.

4.– Il Tribunale ordinario di Catania premette che, nel processo principale, i ricorrenti, coniugati dal 2005, hanno dedotto che il partner femmina è stato colpito da sterilità assoluta causata da menopausa precoce e, per questa ragione, si sono rivolti alla società cooperativa UMR–Unità di Medicina della Riproduzione (infra: UMR), la quale ha indicato quale unico metodo per avere figli quello della «ovodonazione», che ha, tuttavia, rifiutato di praticare, a causa del divieto stabilito dal citato art. 4, comma 3. I coniugi hanno, quindi, convenuto in giudizio la UMR, chiedendo, ai sensi dell'art. 700 cod. proc. civ., che sia ordinato alla stessa di eseguire «secondo l'applicazione delle metodiche della procreazione assistita, la c.d. fecondazione eterologa e nel caso di specie la donazione di gamete femminile, secondo le migliori e accertate pratiche mediche», eccependo, in linea gradata, l'illegittimità costituzionale del citato art. 4, comma 3.

Il rimettente espone che, con ordinanza del 21 ottobre 2010, ha sollevato le questioni di legittimità costituzionale ora, in parte, riproposte e questa Corte, con ordinanza n. 150 del 2012, ha disposto la restituzione degli atti, per le ragioni sopra ricordate.

Riassunto il giudizio, il Tribunale ordinario di Catania, con ordinanza del 28 gennaio 2013, ha ritenuto manifestamente infondata l'eccezione di illegittimità costituzionale del citato art. 4, comma 3; in sede di reclamo, il Collegio ha, invece, sollevato le questioni in esame.

Secondo il giudice a quo, sussistono sia i presupposti del chiesto provvedimento cautelare, sia le condizioni stabilite dall'art. 5 della legge n. 40 del 2004, poiché i ricorrenti sono maggiorenni, di sesso diverso, coniugati, in età fertile e la ricorrente è affetta da accertata sterilità secondaria da menopausa precoce. L'accoglimento della domanda è, quindi, impedito esclusivamente dal divieto stabilito dal citato dall'art. 4, comma 3, del quale, a suo avviso, non è possibile offrire un'interpretazione costituzionalmente orientata, con conseguente rilevanza delle sollevate questioni di legittimità costituzionale.

4.1.– Ad avviso del rimettente, le norme censurate si porrebbero anzitutto in contrasto con gli artt. 3 e 31 Cost., in quanto stabiliscono un divieto discriminatorio, lesivo del diritto fondamentale alla formazione della famiglia, riconosciuto e tutelato dagli artt. 2 e 31 Cost., che concernerebbe anche il profilo relativo alla soluzione dei problemi riproduttivi della coppia. Inoltre, esse realizzerebbero un diverso trattamento di coppie con identici problemi di procreazione, penalizzando irragionevolmente quella colpita dalla patologia più grave, in violazione anche dell'art. 2 Cost., con pregiudizio del diritto a formare una famiglia e della libertà di autodeterminazione in relazione a scelte riconducibili alla sfera più intima della persona.

4.2.– Secondo il giudice a quo, l'art. 32 Cost. sarebbe violato, in quanto il divieto in esame irragionevolmente impedirebbe di curare la patologia più grave. Nella specie vengono, inoltre,

In rilievo i diritti della madre genetica, della madre biologica e del nascituro e, in considerazione delle risultanze della scienza medica, la fecondazione eterologa non comporterebbe rischi per la salute (fisica o mentale) né della madre biologica, né della donatrice. Per quest'ultima, il rischio di «stressare il proprio fisico per l'eventuale commercializzazione dei gameti» sarebbe scongiurato dal divieto stabilito dalla legge n. 40 del 2004 di commercializzare gli ovuli e, comunque, sarebbe comune ad altre più rilevanti ipotesi, eticamente e socialmente approvate, di donazione di tessuti, organi o parti di essi tra soggetti viventi.

Quanto, invece, al diritto del nascituro alla conoscenza della propria origine genetica, benché la tutela del concepito rinvenga fondamento costituzionale negli artt. 31, secondo comma, e 2 Cost., alla stessa non potrebbe essere data prevalenza totale ed assoluta, non esistendo «equivalenza fra il diritto non solo alla vita ma anche alla salute proprio di chi è già persona, come la madre, e la salvaguardia dell'embrione che persona deve ancora diventare» (sentenza n. 27 del 1975).

La soluzione dei problemi riproduttivi della coppia sarebbe riconducibile al diritto fondamentale alla maternità/paternità ed il bilanciamento del diritto costituzionalmente protetto alla creazione di una famiglia (riconosciuto e tutelato dagli artt. 2 e 31 Cost.) spettante «a soggetti esistenti (persone in senso tecnico)» e del diritto riconoscibile «ad una entità (embrione, feto) che soggetto (nel senso pieno di persona) ancora non è, non sembra possa ragionevolmente risolversi in favore del secondo». L'ampia tutela del nascituro deve tenere conto che, comunque, questi non sarebbe equiparabile alla persona già nata; la stessa legge n. 40 del 2004 tutela il concepito, ma non «arriva […] a modificare l'art. 1 del codice civile che […] riconosce la capacità giuridica solo al momento della nascita e subordina ad essa l'effettivo sorgere dei diritti ivi menzionati con riferimento agli artt. 462, 687 e 715 c.c. (per donazione e testamento)». Siffatta legge ha inteso garantire che il concepito non subisca «trattamenti disumani», cui potevano esporlo la crioconservazione, la sperimentazione e la selezione genetica, ma il Capo III della medesima non riguarderebbe la tutela diretta del concepito, bensì lo stato giuridico del nato, come risulta dagli artt. 8 e 9. Queste disposizioni tutelano l'interesse del nascituro e garantiscono una «stabilità parentale» non deteriore rispetto a quella del figlio nato dalla fecondazione omologa «e, per certi versi, anche migliore di quella di cui gode il figlio nato da ogni unione "naturale", soggetto, com'è noto, alle azioni di disconoscimento di stato o al mancato riconoscimento da parte del padre o della madre che ha anche il diritto di non essere nominata al momento del parto».

Ad avviso del giudice a quo, il censurato divieto non sarebbe giustificato dall'asserito diritto del nascituro a conoscere la propria origine genetica anche perché il citato art. 9, comma 3, come nel caso dell'adozione, mira a recidere ogni relazione giuridica parentale del nato con il donatore di gameti e nei confronti di quest'ultimo non può essere fatto valere nessun diritto. Sarebbe, inoltre, irragionevole che, per scongiurare l'ipotetica sofferenza di un futuro soggetto (dovuta all'ignoranza della propria origine genetica), sia precluso il più rilevante diritto di venire al mondo. Quanto, invece, all'esigenza di garantire al nascituro stabili relazioni parentali, gli studi al riguardo avrebbero dimostrato che soltanto in una bassa percentuale di casi i genitori biologici hanno rivelato al figlio la sua origine genetica ed in questi lo sviluppo psicosociale del predetto non si discosterebbe da quello dei figli nati senza il ricorso alla fecondazione eterologa.

5.– Nel giudizio davanti a questa Corte promosso dal Tribunale ordinario di Milano si sono costituiti i ricorrenti nel processo principale, chiedendo, anche nella memoria depositata in prossimità dell'udienza pubblica, che le questioni siano dichiarate fondate.

Le parti, premesso che costituiscono una coppia infertile, ai sensi della legge n. 40 del 2004, poiché il coniuge maschio è affetto da infertilità assoluta, con azoospermia completa, sostengono che la locuzione «fecondazione eterologa» sia impropria, occorrendo argomentare

di «donazione di gameti», che va tenuta distinta dalla cosiddetta «surrogazione di maternità» (vietata dall'art. 12, comma 6, della legge n. 40 del 2004) e richiamano la sentenza di questa Corte n. 151 del 2009, per affermare che la disciplina in esame concerne «un ambito d'interesse sanitario». Inoltre, sottolineano che le questioni concernerebbero esclusivamente le coppie di maggiorenni, di sesso diverso, in età potenzialmente fertile «e (va da sé) entrambi viventi» ed involge un problema quale quello dell'infertilità maschile e femminile assai diffuso nelle società occidentali.

I ricorrenti nel processo principale svolgono ampie argomentazioni a conforto della violazione dell'art. 3, primo comma, Cost., determinata dalla discriminazione tra i potenziali destinatari della fecondazione medicalmente assistita in danno delle coppie colpite dalla patologia più grave. A loro avviso, le situazioni delle coppie che possono porre rimedio alla causa di sterilità o infertilità mediante la fecondazione omologa, ovvero a quella eterologa, sarebbero analoghe e gli studi dell'Organizzazione mondiale della sanità (richiamati negli atti difensivi) avrebbero dimostrato l'inconsistenza delle pretese esigenze di tutela di carattere psicologico del nascituro, basate su presunti disturbi e sofferenze dello stesso, nel caso in cui abbia un solo genitore biologico. Il divieto censurato avrebbe, inoltre, alimentato una sorta di «turismo procreativo», dando luogo a situazioni di rischio, a causa dell'inferiore livello di assistenza sanitaria garantito in altri Paesi, specie in quelli in cui i costi sono più bassi.

5.1.– Le situazioni di infertilità superabili mediante l'uso di gameti interni, ovvero esterni alla coppia, sarebbero omologhe, in relazione all'accesso alle tecniche di fecondazione assistita. Il citato art. 4, comma 3, sarebbe viziato, in primo luogo, da irrazionalità «interna», a causa dell'incoerenza tra mezzi e fini, determinata dal difetto di ogni ragionevole giustificazione del divieto in esame, che preclude il conseguimento dello scopo dichiarato dalla legge n. 40 del 2004. In secondo luogo, da irragionevolezza «esterna», poiché nel nostro ordinamento vi è un istituto, quale l'adozione, che prevede la possibilità di una discrasia tra genitorialità genetica e legittima, mentre la fecondazione eterologa garantirebbe meglio l'identità biologica, che verrebbe a mancare soltanto per uno dei genitori.

Sotto un ulteriore profilo, la disciplina in esame discriminerebbe le coppie in base alla situazione patrimoniale. Quelle abbienti possono, infatti, praticare la fecondazione eterologa all'estero, ricorrendo ad una sorta di «turismo procreativo» che vanificherebbe il divieto censurato, nel quadro di una regolamentazione viziata da incoerenza, poiché, da un canto, stabilisce il divieto di tale tecnica terapeutica, dall'altro, prevede la non punibilità di coloro che vi fanno ricorso e disciplina compiutamente la situazione del nato.

5.2.– In relazione alle censure riferite agli artt. 2, 29 e 31 Cost., le parti reiterano gli argomenti svolti dal rimettente e richiamano ricerche e studi i quali hanno escluso che il difetto di parentela genetica comprometta lo sviluppo del bambino, mentre la sentenza n. 151 del 2009 avrebbe fatto emergere un valore costituzionale nuovo, costituito dalle «giuste esigenze della procreazione».

L'art. 32 Cost. sarebbe violato, alla luce della giurisprudenza di questa Corte richiamata dal giudice a quo, perché il divieto in esame lederebbe l'integrità psichica e fisica delle coppie con più gravi problemi di sterilità o infertilità.

Le norme censurate non garantirebbero, inoltre, alle coppie affette da sterilità o infertilità assoluta il proprio diritto all'identità ed autodeterminazione, espresso dal principio personalistico dell'art. 2 Cost. La lesione di questo diritto sarebbe confortata anche dalle sentenze della Corte di Strasburgo, Grande Camera, 3 novembre 2011, S.H. e altri contro Austria, seconda sezione, 28 agosto 2012, Costa Pavan contro Italia, e Grande Camera, 4 dicembre 2007, Dickson contro Regno Unito, che indurrebbero a ritenere violato l'art. 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU.

5.3.– Secondo le parti, l'accoglimento delle questioni non comporterebbe nessun vuoto normativo. La legge n. 40 del 2004 ha, infatti, abrogato la disciplina previgente, caratterizzata dalla regolamentazione della fecondazione eterologa da parte di circolari e decreti del Ministro della sanità (analiticamente indicati nell'atto di costituzione) e, quindi, la dichiarazione di illegittimità costituzionale delle norme in esame comporterebbe la reviviscenza di tali atti. Anche negando l'ammissibilità di detta reviviscenza, la disciplina applicabile sarebbe, peraltro, desumibile dal d.lgs. n. 191 del 2007, dal d.lgs. n. 16 del 2010 e dall'Accordo del 15 marzo 2012 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di 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». L'applicabilità degli artt. 9 e 12, comma 6, della legge n. 40 del 2004, nonché i principi della volontarietà e gratuità della donazione stabiliti dal d.lgs. n. 191 del 2007 e dal d.lgs. n. 16 del 2010, concorrerebbero, inoltre, a dimostrare l'inesistenza del vuoto normativo paventato dall'Avvocatura generale dello Stato. In ogni caso, l'esistenza di profili che richiedono un'espressa regolamentazione neppure inciderebbe sull'ammissibilità delle questioni, il cui accoglimento renderebbe ammissibile il ricorso alla PMA di tipo eterologo esclusivamente da parte di quanti sono in possesso dei requisiti stabiliti dall'art. 5 della legge n. 40 del 2004.

5.4.– Nella memoria depositata in prossimità dell'udienza pubblica, le parti, oltre a ribadire gli argomenti svolti nell'atto di costituzione, contestano la fondatezza delle eccezioni di inammissibilità proposte nell'atto di intervento dal Presidente del Consiglio dei ministri.

6.– Nel giudizio da ultimo richiamato si è costituito anche il medico convenuto nel processo principale, svolgendo argomentazioni sostanzialmente coincidenti con quelle del rimettente, chiedendo l'accoglimento delle sollevate questioni di legittimità costituzionale.

7.– Nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania si sono costituiti i ricorrenti nel giudizio principale, chiedendo, anche nella memoria depositata in prossimità dell'udienza pubblica, che le sollevate questioni di legittimità costituzionale siano accolte.

Le parti premettono che costituiscono una coppia infertile, ai sensi della legge n. 40 del 2004, poiché il coniuge femmina è stata colpita da sterilità assoluta causata da menopausa precoce e le molteplici cure alle quali si è sottoposta (analiticamente indicate) si sono rivelate inutili e, da ultimo, il medico responsabile dell'UMR li ha informati del fatto che potrebbero avere un figlio esclusivamente facendo ricorso alla donazione di ovuli esterni alla coppia che, però, è vietata dalla legge n. 40 del 2004.

Nel merito, in riferimento ai parametri evocati dal rimettente, le parti deducono argomentazioni in larga misura coincidenti con quelle svolte dai ricorrenti costituitisi nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Milano, in relazione ai corrispondenti parametri da questo ritenuto lesi, sopra sintetizzate.

8.– In quest'ultimo giudizio si è costituita, altresì, la società cooperativa UMR–Unità di Medicina della Riproduzione, parte nel processo principale, deducendo, anche nella memoria depositata in prossimità dell'udienza pubblica, la fondatezza delle censure proposte dal rimettente. In particolare, svolge argomenti sostanzialmente analoghi a quelli addotti dai ricorrenti negli atti di costituzione sopra richiamati, allo scopo di dimostrare che, qualora le questioni di legittimità costituzionale siano accolte, non sussisterebbe nessun vuoto normativo, ciò anche alla luce della legge 8 novembre 2012, n. 189 (Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute) e del parere espresso in data 30 marzo 2012 dalla Società italiana di fertilità e sterilità e medicina della riproduzione in merito alla donazione dei gameti, che ha posto in luce i rischi correlati al

permanere del divieto in esame.

Nella memoria, la parte approfondisce l'iter dei lavori parlamentari della legge n. 40 del 2004, allo scopo di evidenziare come nel corso degli stessi sia stata già segnalata la contraddizione insita nella circostanza che è stato regolamentato lo status del nato dalla fecondazione eterologa, ma la stessa è stata poi vietata. Quest'ultima pratica terapeutica costituirebbe espressione di una concezione solidaristica, fondata sul concetto di «dono» e cioè di atto volontario e gratuito caratterizzato da istanze di solidarietà e in tali termini è accolta in Francia, in cui è ammessa solo per le coppie e nel caso di vano esperimento della PMA omologa, e nel Regno Unito.

9.– In tutti e tre i giudizi davanti alla Corte è intervenuto il Presidente del Consiglio dei ministri, rappresentato e difeso dall'Avvocatura generale dello Stato, chiedendo, negli atti di costituzione e nelle memorie depositate in prossimità dell'udienza pubblica, di contenuto in larga misura coincidente, che le questioni di legittimità costituzionale siano dichiarate inammissibili e, comunque, infondate.

9.1.– Secondo l'interveniente, le questioni sarebbero inammissibili, poiché i rimettenti non avrebbero adempiuto l'onere, derivante dall'ordinanza di questa Corte n. 150 del 2012, di riesaminare le questioni alla luce della giurisprudenza europea. Inoltre, il Tribunale ordinario di Milano avrebbe inesattamente interpretato la sentenza della Grande Camera della Corte di Strasburgo 3 novembre 2011, S.H. e altri contro Austria, diffusamente approfondita, allo scopo di dimostrare che la stessa ha escluso che il divieto di praticare la PMA di tipo eterologo violi gli artt. 8 e 14 della CEDU, anche in considerazione dell'ampio margine di discrezionalità di cui godono gli Stati nel disciplinare la materia in esame.

A suo avviso, le questioni sarebbero inammissibili anche perché il loro eventuale accoglimento determinerebbe un vuoto normativo (in relazione alla tutela di tutte le parti coinvolte dalla PMA eterologa, al numero delle donazioni possibili, al diritto a conoscere il genitore genetico, al diritto di accesso alla fecondazione eterologa), che può essere colmato esclusivamente dal legislatore ordinario, al quale sono riservate le relative scelte.

Nel merito, secondo l'interveniente, le censure riferite agli artt. 2 e 29 Cost. sarebbero state proposte mediante un percorso argomentativo che «procede per assiomi e/o postulati» e non considera la preoccupazione del legislatore per i rischi derivanti dalla mancanza di un rapporto biologico tra figlio e genitore ed il ragionevole scopo di tutelare il diritto all'identità biologica del nascituro. Il legislatore avrebbe scelto, non irragionevolmente, di favorire il concepimento all'interno della coppia, in coerenza con la ratio legis, che sarebbe quella di tutelare il diritto all'identità biologica del nascituro, considerato quale bene giuridico preminente.

La diversità delle situazioni poste in comparazione escluderebbe, poi, la denunciata violazione dell'art. 3 Cost., essendo riconducibile la scelta di «tutela esclusiva della genitorialità biologica» alla discrezionalità spettante al legislatore ordinario.

10.– Nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania è intervenuta l'Associazione Vox–Osservatorio italiano sui diritti, che non è parte nel processo principale, la quale ha diffusamente approfondito la questione dell'ammissibilità dell'intervento, richiamando alcune pronunce che, in qualche caso, hanno ritenuto di estendere il contraddittorio a soggetti non costituiti nel giudizio a quo, benchè abbia dato atto che questa Corte è orientata nel negare che coloro i quali non hanno nessun legame specifico con la questione possano intervenire nel giudizio di costituzionalità. A suo avviso, la circostanza che essa, per statuto, si propone di analizzare gli sviluppi della società dal punto di vista giuridico, socio-economico e culturale, per individuare l'insieme dei diritti da proteggere e potenziare, comporterebbe che l'oggetto delle questioni sia riconducibile nell'ambito delle attività svolte, con conseguente ammissibilità

dell'intervento. Nel merito, l'Associazione svolge argomentazioni a conforto della fondatezza delle censure proposte dal rimettente.

11.– In quest'ultimo giudizio sono altresì intervenute, con un unico atto, l'Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica, l'Associazione Amica Cicogna Onlus, l'Associazione cerco un bimbo e l'Associazione Liberi di decidere, le quali, anche nella memoria depositata in prossimità dell'udienza pubblica, hanno premesso di essere state ammesse nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Firenze sopra richiamato, e deducono che «per intervenuta separazione personale dei coniugi […] non hanno depositato costituzione nel procedimento originato dall'ordinanza di rimessione pronunciata da detto giudice».

A loro avviso, in considerazione degli scopi statutari e dell'attività svolta, sarebbero titolari di un interesse qualificato, direttamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio e chiedono, quindi, che la Corte dichiari ammissibile l'intervento ed accolga le questioni di legittimità costituzionale sollevate dal Tribunale ordinario di Catania.

*Considerato in diritto*

1.– Il Tribunale ordinario di Milano, il Tribunale ordinario di Firenze ed il Tribunale ordinario di Catania hanno sollevato, in riferimento agli artt. 3 Cost. (tutte e tre le ordinanze), 2, 31 e 32 Cost. (la prima e la terza ordinanza), nonché (la prima ordinanza) agli artt. 29 e 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali, firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con la legge 4 agosto 1955, n. 848 (di seguito: CEDU), questioni di legittimità costituzionale dell'art. 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita) (tutte le ordinanze) e degli artt. 9, commi 1 e 3, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3», e 12, comma 1, di detta legge (la prima e la terza ordinanza).

La legge n. 40 del 2004 reca norme in materia di procreazione medicalmente assistita (infra: PMA) e permette, «Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana», il ricorso alla PMA, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla stessa (art. 1). L'art. 4, comma 3, di detta legge stabilisce che «È vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo»; l'art. 9, concernente il «Divieto del disconoscimento della paternità e dell'anonimato della madre», dispone, in primo luogo, che, «Qualora si ricorra a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, il coniuge o il convivente il cui consenso è ricavabile da atti concludenti non può esercitare l'azione di disconoscimento della paternità nei casi previsti dall'articolo 235, primo comma, numeri 1) e 2), del codice civile, né l'impugnazione di cui all'articolo 263 dello stesso codice» (comma 1); in secondo luogo, prevede che, «In caso di applicazione di tecniche di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, 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» (comma 3). L'art. 12, comma 1, stabilisce, infine, che «Chiunque a qualsiasi titolo utilizza a fini procreativi gameti di soggetti estranei alla coppia richiedente, in violazione di quanto previsto dall'articolo 4, comma 3, è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 300.000 a 600.000 euro».

2.– Secondo tutti i rimettenti, il citato art. 4, comma 3, si porrebbe in contrasto con l'art. 3 Cost., in quanto, avendo la legge n. 40 del 2004 lo scopo di «favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana», il divieto dallo stesso stabilito

realizzerebbe un diverso trattamento delle coppie affette da sterilità o da infertilità, nonostante esse versino in situazioni sostanzialmente omologhe e, quindi, debbano avere l'eguale possibilità di ricorrere alla tecnica più utile di PMA, al fine di porre rimedio alla patologia dalla quale sono affette.

Ad avviso del Tribunale ordinario di Milano, tutte le norme censurate recherebbero vulnus anche agli artt. 2, 29 e 31 Cost., in quanto – benché il primo di detti parametri riconosca e tuteli il diritto alla formazione della famiglia (oggetto anche del secondo parametro) – non garantiscono alle coppie colpite da sterilità o infertilità assoluta ed irreversibile il diritto fondamentale alla piena realizzazione della vita privata familiare e di autodeterminazione in ordine alla medesima, con pregiudizio, secondo il Tribunale ordinario di Catania, per le coppie colpite dalla patologia più grave, del diritto di formare una famiglia e costruire liberamente la propria esistenza. Per entrambi i rimettenti, la considerazione che il divieto in esame non tuteli l'integrità fisica e psichica di dette coppie e che in materia di pratica terapeutica la regola debba essere l'autonomia e la responsabilità del medico, il quale, con il consenso del paziente, effettua le necessarie scelte professionali, evidenzierebbe il contrasto delle disposizioni con gli artt. 3 e 32 Cost.

Sotto un ulteriore profilo, secondo il Tribunale ordinario di Catania, gli artt. 2 e 31 Cost. sarebbero lesi, poiché la soluzione dei problemi riproduttivi della coppia sarebbe riconducibile al diritto fondamentale alla maternità/paternità e le norme censurate avrebbero realizzato un irragionevole bilanciamento del diritto alla salute della madre biologica e della madre genetica, del diritto costituzionalmente protetto alla formazione della famiglia e dei diritti del nascituro, anche in considerazione del carattere ipotetico dell'eventuale sofferenza psicologica provocata dalla mancata conoscenza della propria origine genetica e dell'esistenza di un istituto quale l'adozione, che ammette le relazioni parentali atipiche.

Il Tribunale ordinario di Milano censura, infine, le norme sopra indicate, in riferimento all'art. 117, primo comma, Cost., in relazione al combinato disposto degli artt. 8 e 14 della CEDU, approfondendo gli argomenti che, a suo avviso, dimostrerebbero l'esistenza di siffatto contrasto anche avendo riguardo alla sentenza della Grande Camera della Corte europea dei diritti dell'uomo 3 novembre 2011, S.H. e altri contro Austria.

3.– In linea preliminare, va ribadito quanto statuito con l'ordinanza della quale è stata data lettura in udienza, allegata al presente provvedimento, in ordine alla disposta riunione dei giudizi (aventi ad oggetto, in parte, le stesse norme, censurate in relazione a parametri costituzionali per profili e con argomentazioni in larga misura coincidenti) ed all'inammissibilità dell'intervento nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania dell'Associazione Vox–Osservatorio italiano sui diritti, nonché di quello, spiegato con un unico atto, dall'Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica, dall'Associazione Amica Cicogna Onlus, dall'Associazione Cerco un bimbo e dall'Associazione Liberi di decidere.

Secondo la costante giurisprudenza di questa Corte, sono, infatti, ammessi a intervenire nel giudizio incidentale di legittimità costituzionale le sole parti del giudizio principale ed i terzi portatori di un interesse qualificato, immediatamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio e non semplicemente regolato, al pari di ogni altro, dalla norma o dalle norme oggetto di censura (per tutte, sentenze n. 134 e n. 85 del 2013). Pertanto, poiché le suindicate associazioni non sono parti nel processo principale e non risultano essere titolari di un siffatto interesse qualificato, gli interventi vanno dichiarati inammissibili. In ordine a quello spiegato dalle ultime Associazioni sopra richiamate, va, inoltre, ribadito come la circostanza che esse siano parti in un giudizio diverso da quello oggetto dell'ordinanza di rimessione, nel quale è stata sollevata analoga questione di legittimità costituzionale, neppure è sufficiente a renderlo ammissibile (ex plurimis, sentenza n. 470 del 2002; ordinanza n. 150 del 2012).

3.1.– Le questioni di legittimità costituzionale oggetto di scrutinio costituiscono una nuova

proposizione di quelle, in parte analoghe, sollevate dai giudici a quibus nel corso dei medesimi processi principali, decise da questa Corte con l'ordinanza n. 150 del 2012 che – dopo averle ritenute ammissibili – ha disposto la restituzione degli atti, per un rinnovato esame delle stesse, alla luce della sopravvenuta sentenza della Grande Camera della Corte europea dei diritti dell'uomo 3 novembre 2011, S.H. e altri c. Austria.

I Tribunali ordinari di Firenze e di Catania, nell'osservanza di siffatto onere, hanno formulato una nuova e diversa prospettazione delle stesse questioni, esplicitando gli argomenti che, a loro avviso, dimostrano la perdurante rilevanza e la non manifesta infondatezza esclusivamente delle censure riferite agli artt. 2, 3, 31 e 32 Cost.; non hanno, quindi, più proposto quelle concernenti l'art. 117, primo comma, Cost. in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU. Queste ultime sono state, invece, reiterate dal Tribunale ordinario di Milano, il quale ha, tuttavia, diffusamente motivato sul punto ed è palese che l'eventuale fondatezza dei relativi argomenti concerne esclusivamente il merito delle censure. Sotto questo profilo, non è, quindi, fondata l'eccezione con cui l'Avvocatura generale dello Stato ha eccepito l'inammissibilità delle questioni, deducendo la violazione del suindicato onere. L'ulteriore eccezione di inammissibilità, proposta sul rilievo che l'accoglimento delle censure determinerebbe incolmabili «vuoti normativi», sarà esaminata in seguito, unitamente allo scrutinio nel merito delle censure.

3.2.– La questione di legittimità costituzionale può poi essere sollevata anche in sede cautelare, qualora il giudice non abbia provveduto sulla domanda (come accaduto nei giudizi in esame), ovvero quando abbia concesso la relativa misura, purché tale concessione non si risolva nel definitivo esaurimento del potere del quale egli è titolare in tale sede (tra le molte, ordinanze n. 3 del 2014 e n. 150 del 2012). Anche in relazione a questo profilo le questioni sono pertanto ammissibili.

3.3.– Sull'ammissibilità della questione sollevata dal Tribunale ordinario di Firenze non incide, inoltre, l'omessa censura degli artt. 9, commi 1 e 3, e 12, comma 1, della legge n. 40 del 2004, poiché la norma della quale il rimettente deve fare immediata e diretta applicazione nel processo principale è soltanto il citato art. 4, comma 3, mentre la mancata considerazione di quelle ulteriori non influisce sulla correttezza della ricostruzione del quadro normativo di riferimento.

Parimenti irrilevante è che nel relativo processo principale, secondo quanto dedotto da alcune delle associazioni intervenute nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania, sarebbe sopravvenuta la separazione personale dei coniugi ricorrenti. Indipendentemente da ogni considerazione in ordine alla prova di siffatta sopravvenienza, la stessa non può esplicare effetti sul giudizio di legittimità costituzionale, in quanto questo, una volta iniziato in seguito ad ordinanza di rinvio del giudice rimettente, non è suscettibile di essere influenzato da successive vicende di fatto concernenti il rapporto dedotto nel processo che lo ha occasionato, come previsto dall'art. 18 delle norme integrative per i giudizi davanti alla Corte costituzionale, nel testo approvato il 7 ottobre 2008 (sentenze n. 274 del 2011 e n. 227 del 2010).

3.4.– Secondo i giudici a quibus, nelle fattispecie sottoposte alla loro decisione sussistono, inoltre, i requisiti soggettivi di cui all'art. 5 della legge n. 40 del 2004, ma i ricorrenti, allo scopo di avere un figlio, non possono fare ricorso alla PMA di tipo omologo, in quanto uno dei componenti della coppia è stato colpito da patologie produttive della sterilità o infertilità assolute ed irreversibili, mentre potrebbero utilmente avvalersi di quella di tipo eterologo.

Tutte le ordinanze di rinvio hanno, quindi, argomentato in modo non implausibile in ordine alla rilevanza delle questioni, che, in coerenza con il petitum formulato, sussiste esclusivamente in riferimento alla previsione del divieto, nella parte in cui impedisce ai soggetti che vantano i requisiti di cui all'art. 5 della legge n. 40 del 2004, di fare ricorso alla

PMA di tipo eterologo, qualora sia stata accertata l'esistenza di una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità assoluta.

Sussiste, inoltre, l'incidentalità delle sollevate questioni. Le censure hanno, infatti, ad oggetto norme che i rimettenti devono applicare, quale passaggio obbligato al fine della decisione sulle domande proposte nei processi principali, concernenti il riconoscimento del diritto delle parti attrici ad ottenere la condanna dei convenuti ad eseguire la prestazione richiesta, con conseguente esistenza di un petitum distinto dalle sollevate questioni di legittimità costituzionale.

3.5.– Ancora in linea preliminare, occorre precisare che non possono essere presi in considerazione, oltre i limiti fissati nelle ordinanze di rimessione, ulteriori questioni o profili di costituzionalità dedotti dalle parti, tanto se siano stati eccepiti ma non fatti propri da queste ultime, quanto se siano diretti ad ampliare o modificare successivamente il contenuto delle stesse ordinanze (per tutte, sentenza n. 275 del 2013, ordinanza n. 10 del 2014).

Spetta, inoltre, a questa Corte valutare il complesso delle eccezioni e delle questioni costituenti il thema decidendum e stabilire, anche per economia di giudizio, l'ordine con cui affrontarle nella sentenza, dichiarandone eventualmente assorbite alcune, quando si è in presenza di questioni tra loro autonome per l'insussistenza di un nesso di pregiudizialità (sentenze n. 278 e n. 98 del 2013, n. 293 del 2010).

4.– Nel merito, le questioni sollevate in riferimento agli artt. 2, 3, 29, 31 e 32 Cost. sono fondate nei termini di seguito precisati.

5.– Lo scrutinio delle censure va effettuato, avendo riguardo congiuntamente a tutti questi parametri, poiché la procreazione medicalmente assistita coinvolge «plurime esigenze costituzionali» (sentenza n. 347 del 1998) e, conseguentemente, la legge n. 40 del 2004 incide su una molteplicità di interessi di tale rango. Questi, nel loro complesso, richiedono «un bilanciamento tra di essi che assicuri un livello minimo di tutela legislativa» ad ognuno (sentenza n. 45 del 2005), avendo, infatti, questa Corte già affermato che la stessa «tutela dell'embrione non è comunque assoluta, ma limitata dalla necessità di individuare un giusto bilanciamento con la tutela delle esigenze di procreazione» (sentenza n. 151 del 2009).

Le questioni toccano temi eticamente sensibili, in relazione ai quali l'individuazione di un ragionevole punto di equilibrio delle contrapposte esigenze, nel rispetto della dignità della persona umana, appartiene «primariamente alla valutazione del legislatore» (sentenza n. 347 del 1998), ma resta ferma la sindacabilità della stessa, al fine di verificare se sia stato realizzato un non irragionevole bilanciamento di quelle esigenze e dei valori ai quali si ispirano. Il divieto in esame non costituisce, peraltro, il frutto di una scelta consolidata nel tempo, in quanto è stato introdotto nel nostro ordinamento giuridico proprio dal censurato art. 4, comma 3. Anteriormente, l'applicazione delle tecniche di fecondazione eterologa era, infatti, «lecita […] ed ammessa senza limiti né soggettivi né oggettivi» e, nell'anno 1997, era praticata da 75 centri privati (Relazione della XII Commissione permanente della Camera dei deputati presentata il 14 luglio 1998 sulle proposte di legge n. 414, n. 616 e n. 816, presentate nel corso della XII legislatura). Tali centri operavano nel quadro delle circolari del Ministro della sanità del 1° marzo 1985 (Limiti e condizioni di legittimità dei servizi per l'inseminazione artificiale nell'ambito del Servizio sanitario nazionale), del 27 aprile 1987 (Misure di prevenzione della trasmissione del virus HIV e di altri agenti patogeni attraverso il seme umano impiegato per fecondazione artificiale) e del 10 aprile 1992 (Misure di prevenzione della trasmissione dell'HIV e di altri agenti patogeni nella donazione di liquido seminale impiegato per fecondazione assistita umana e nella donazione d'organo, di tessuto e di midollo osseo), nonché dell'ordinanza dello stesso Ministero del 5 marzo 1997, recante «Divieto di commercializzazione e di pubblicità di gameti ed embrioni umani» (avente efficacia temporalmente limitata, poi prorogata per ulteriori novanta giorni da una successiva ordinanza

del 4 giugno 1997).

Il primo di tali atti vietava, infatti, esclusivamente la possibilità di praticare la PMA eterologa all'interno di strutture del Servizio sanitario nazionale; il secondo aveva, invece, avuto cura di stabilire i protocolli per l'utilizzazione del seme «per le inseminazioni eterologhe», dettando altresì le regole di approntamento dello schedario delle coppie che si sottoponevano a tale pratica e dei donatori di gameti, nonché della tipologia di accertamenti da svolgere su questi ultimi; il terzo aveva ulteriormente specificato la disciplina concernente le modalità di raccolta, preparazione e crioconservazione del liquido seminale dei donatori, nonché dello screening cui doveva essere sottoposta la donna ricevente la donazione, «al fine di tutelare l'eventuale nascituro»; il quarto aveva, infine, vietato «ogni forma di remunerazione, diretta o indiretta, immediata o differita, in denaro od in qualsiasi altra forma per la cessione di gameti, embrioni o, comunque, di materiale genetico», nonché ogni forma di intermediazione commerciale finalizzata a tale cessione, disponendo l'obbligo da parte dei centri che la praticavano di comunicare taluni dati al Ministero della sanità.

Siffatto divieto neppure è, poi, conseguito ad obblighi derivanti da atti internazionali, dato che, come già è stato puntualizzato da questa Corte, la sua eliminazione in nessun modo ed in nessun punto viola i principi posti dalla Convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997 (che solo vieta la PMA a fini selettivi ed eugenetici e, peraltro, è ancora priva degli strumenti di attuazione) e dal Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani, recepiti nel nostro ordinamento con la legge di adattamento 28 marzo 2001, n. 145 (Ratifica della Convenzione di Oviedo) (sentenza n. 49 del 2005).

6.– Posta questa premessa, opportuna al fine della contestualizzazione del divieto in esame, occorre constatare che esso, impedendo alla coppia destinataria della legge n. 40 del 2004, ma assolutamente sterile o infertile, di utilizzare la tecnica di PMA eterologa, è privo di adeguato fondamento costituzionale.

Deve anzitutto essere ribadito che la scelta di tale coppia di diventare genitori e di formare una famiglia che abbia anche dei figli costituisce espressione della fondamentale e generale libertà di autodeterminarsi, libertà che, come questa Corte ha affermato, sia pure ad altri fini ed in un ambito diverso, è riconducibile agli artt. 2, 3 e 31 Cost., poiché concerne la sfera privata e familiare. Conseguentemente, le limitazioni di tale libertà, ed in particolare un divieto assoluto imposto al suo esercizio, devono essere ragionevolmente e congruamente giustificate dall'impossibilità di tutelare altrimenti interessi di pari rango (sentenza n. 332 del 2000). La determinazione di avere o meno un figlio, anche per la coppia assolutamente sterile o infertile, concernendo la sfera più intima ed intangibile della persona umana, non può che essere incoercibile, qualora non vulneri altri valori costituzionali, e ciò anche quando sia esercitata mediante la scelta di ricorrere a questo scopo alla tecnica di PMA di tipo eterologo, perché anch'essa attiene a questa sfera. In tal senso va ricordato che la giurisprudenza costituzionale ha sottolineato come la legge n. 40 del 2004 sia appunto preordinata alla «tutela delle esigenze di procreazione», da contemperare con ulteriori valori costituzionali, senza peraltro che sia stata riconosciuta a nessuno di essi una tutela assoluta, imponendosi un ragionevole bilanciamento tra gli stessi (sentenza n. 151 del 2009).

Va anche osservato che la Costituzione non pone una nozione di famiglia inscindibilmente correlata alla presenza di figli (come è deducibile dalle sentenze n. 189 del 1991 e n. 123 del 1990). Nondimeno, il progetto di formazione di una famiglia caratterizzata dalla presenza di figli, anche indipendentemente dal dato genetico, è favorevolmente considerata dall'ordinamento giuridico, in applicazione di principi costituzionali, come dimostra la regolamentazione dell'istituto dell'adozione. La considerazione che quest'ultimo mira prevalentemente a garantire una famiglia ai minori (come affermato da questa Corte sin dalla sentenza n. 11 del 1981) rende, comunque, evidente che il dato della provenienza genetica non costituisce un imprescindibile requisito della famiglia stessa.

La libertà e volontarietà dell'atto che consente di diventare genitori e di formare una famiglia, nel senso sopra precisato, di sicuro non implica che la libertà in esame possa esplicarsi senza limiti. Tuttavia, questi limiti, anche se ispirati da considerazioni e convincimenti di ordine etico, pur meritevoli di attenzione in un ambito così delicato, non possono consistere in un divieto assoluto, come già sottolineato, a meno che lo stesso non sia l'unico mezzo per tutelare altri interessi di rango costituzionale.

7.– La disciplina in esame incide, inoltre, sul diritto alla salute, che, secondo la costante giurisprudenza di questa Corte, va inteso «nel significato, proprio dell'art. 32 Cost., comprensivo anche della salute pischica oltre che fisica» (sentenza n. 251 del 2008; analogamente, sentenze n. 113 del 2004; n. 253 del 2003) e «la cui tutela deve essere di grado pari a quello della salute fisica» (sentenza n. 167 del 1999). Peraltro, questa nozione corrisponde a quella sancita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, secondo la quale «Il possesso del migliore stato di sanità possibile costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano» (Atto di costituzione dell'OMS, firmato a New York il 22 luglio 1946).

In relazione a questo profilo, non sono dirimenti le differenze tra PMA di tipo omologo ed eterologo, benché soltanto la prima renda possibile la nascita di un figlio geneticamente riconducibile ad entrambi i componenti della coppia. Anche tenendo conto delle diversità che caratterizzano dette tecniche, è, infatti, certo che l'impossibilità di formare una famiglia con figli insieme al proprio partner, mediante il ricorso alla PMA di tipo eterologo, possa incidere negativamente, in misura anche rilevante, sulla salute della coppia, nell'accezione che al relativo diritto deve essere data, secondo quanto sopra esposto.

In coerenza con questa nozione di diritto alla salute, deve essere, quindi, ribadito che, «per giurisprudenza costante, gli atti dispositivi del proprio corpo, quando rivolti alla tutela della salute, devono ritenersi leciti» (sentenza n. 161 del 1985), sempre che non siano lesi altri interessi costituzionali.

Nel caso di patologie produttive di una disabilità – nozione che, per evidenti ragioni solidaristiche, va accolta in un'ampia accezione – la discrezionalità spettante al legislatore ordinario nell'individuare le misure a tutela di quanti ne sono affetti incontra, inoltre, il limite del «rispetto di un nucleo indefettibile di garanzie per gli interessati» (sentenze n. 80 del 2010, n. 251 del 2008). Un intervento sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non può nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, ma deve tenere conto anche degli indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi a ciò deputati (sentenza n. 8 del 2011), anche in riferimento all'accertamento dell'esistenza di una lesione del diritto alla salute psichica ed alla idoneità e strumentalità di una determinata tecnica a garantirne la tutela nei termini nei quali essa si impone alla luce della nozione sopra posta. Pertanto, va ribadito che, «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» (sentenza n. 151 del 2009), fermo restando il potere del legislatore di intervenire in modo conforme ai precetti costituzionali. Non si tratta di soggettivizzare la nozione di salute, né di assecondare il desiderio di autocompiacimento dei componenti di una coppia, piegando la tecnica a fini consumistici, bensì di tenere conto che la nozione di patologia, anche psichica, la sua incidenza sul diritto alla salute e l'esistenza di pratiche terapeutiche idonee a tutelarlo vanno accertate alla luce delle valutazioni riservate alla scienza medica, ferma la necessità di verificare che la relativa scelta non si ponga in contrasto con interessi di pari rango.

8.– Il censurato divieto incide, quindi, sui richiamati beni costituzionali. Tuttavia, ciò non è sufficiente a farlo ritenere illegittimo, occorrendo a questo scopo accertare se l'assolutezza che lo connota sia l'unico mezzo per garantire la tutela di altri valori costituzionali coinvolti dalla tecnica in esame.

9.– In linea preliminare, va osservato che la PMA di tipo eterologo mira a favorire la vita e pone problematiche riferibili eminentemente al tempo successivo alla nascita. La considerazione che il divieto è stato censurato nella parte in cui impedisce il ricorso a detta tecnica nel caso in cui sia stata accertata l'esistenza di una patologia, che è causa irreversibile di sterilità o infertilità assolute, deve escludere, in radice, infatti, un'eventuale utilizzazione della stessa ad illegittimi fini eugenetici.

La tecnica in esame (che va rigorosamente circoscritta alla donazione di gameti e tenuta distinta da ulteriori e diverse metodiche, quali la cosiddetta «surrogazione di maternità», espressamente vietata dall'art. 12, comma 6, della legge n. 40 del 2004, con prescrizione non censurata e che in nessun modo ed in nessun punto è incisa dalla presente pronuncia, conservando quindi perdurante validità ed efficacia), alla luce delle notorie risultanze della scienza medica, non comporta, inoltre, rischi per la salute dei donanti e dei donatari eccedenti la normale alea insita in qualsiasi pratica terapeutica, purché eseguita all'interno di strutture operanti sotto i rigorosi controlli delle autorità, nell'osservanza dei protocolli elaborati dagli organismi specializzati a ciò deputati.

10.– L'unico interesse che si contrappone ai predetti beni costituzionali è, dunque, quello della persona nata dalla PMA di tipo eterologo, che, secondo l'Avvocatura generale dello Stato, sarebbe leso a causa sia del rischio psicologico correlato ad una genitorialità non naturale, sia della violazione del diritto a conoscere la propria identità genetica. Le censure, ad avviso dell'interveniente, sarebbero inoltre inammissibili, come sopra accennato, poiché il loro eventuale accoglimento determinerebbe incolmabili «vuoti normativi» in ordine a rilevanti profili della disciplina applicabile, venendo in rilievo «una questione di politica e di tecnica legislativa di competenza del conditor iuris», che porrebbe esclusivamente «scelte di opportunità», riconducibili alla discrezionalità riservata al legislatore ordinario.

Questa eccezione evidenzia l'inestricabile correlazione esistente tra profili concernenti l'ammissibilità ed il merito delle questioni. Devono, per ciò stesso, essere esaminati congiuntamente.

L'eccezione di inammissibilità non è fondata, anche se va escluso che l'accoglimento delle questioni possa far rivivere gli atti amministrativi sopra richiamati, come sostenuto invece dalle parti private. Il contenuto del divieto introdotto dal citato art. 4, comma 3, e l'impossibilità di qualificare detta norma (e l'intera legge) come esclusivamente ed espressamente abrogatrice di una norma preesistente, nonché la natura di tali atti, rendono infatti palese che non ricorre nessuna delle «ipotesi tipiche e molto limitate» di reviviscenza che l'ordinamento costituzionale tollera (tra le più recenti, sentenza n. 70 del 2013).

11.– Posta questa premessa, deve essere ribadito che la legge n. 40 del 2004 costituisce la «prima legislazione organica relativa ad un delicato settore […] che indubbiamente coinvolge una pluralità di rilevanti interessi costituzionali, i quali, nel loro complesso, postulano quanto meno un bilanciamento tra di essi che assicuri un livello minimo di tutela legislativa» e, quindi, sotto questo profilo, è «costituzionalmente necessaria» (sentenza n. 45 del 2005). Nondimeno, in parte qua, essa non ha contenuto costituzionalmente vincolato; infatti, nel dichiarare ammissibile la richiesta di referendum popolare per l'abrogazione, tra gli altri, dell'art. 4, comma 3, è stato sottolineato che l'eventuale accoglimento della proposta referendaria non avrebbe fatto «venir meno un livello minimo di tutela costituzionalmente necessario, così da sottrarsi alla possibilità di abrogazione referendaria» (sentenza n. 49 del 2005).

In relazione al «vuoto normativo» paventato dall'interveniente, rinviando alle considerazioni svolte di seguito per l'identificazione delle lacune eventualmente conseguenti all'accoglimento delle questioni, occorre, peraltro, ricordare che questa Corte sin dalla sentenza n. 59 del 1958 ha affermato che il proprio potere «di dichiarare l'illegittimità costituzionale delle leggi non può trovare ostacolo nella carenza legislativa che, in ordine a

dati rapporti, possa derivarne; mentre spetta alla saggezza del legislatore [...] di eliminarla nel modo più sollecito ed opportuno» e, di recente, ha ribadito che, «posta di fronte a un vulnus costituzionale, non sanabile in via interpretativa – tanto più se attinente a diritti fondamentali – la Corte è tenuta comunque a porvi rimedio» (sentenza n. 113 del 2011).

L'esigenza di garantire il principio di costituzionalità rende, infatti, imprescindibile affermare che il relativo sindacato «deve coprire nella misura più ampia possibile l'ordinamento giuridico» (sentenza n. 1 del 2014), non essendo, ovviamente, ipotizzabile l'esistenza di ambiti sottratti allo stesso. Diversamente, si determinerebbe, infatti, una lesione intollerabile per l'ordinamento costituzionale complessivamente considerato, soprattutto quando risulti accertata la violazione di una libertà fondamentale, che non può mai essere giustificata con l'eventuale inerzia del legislatore ordinario. Una volta accertato che una norma primaria si pone in contrasto con parametri costituzionali, questa Corte non può, dunque, sottrarsi al proprio potere-dovere di porvi rimedio e deve dichiararne l'illegittimità, essendo poi «cómpito del legislatore introdurre apposite disposizioni» (sentenza n. 278 del 2013), allo scopo di eliminare le eventuali lacune che non possano essere colmate mediante gli ordinari strumenti interpretativi dai giudici ed anche dalla pubblica amministrazione, qualora ciò sia ammissibile.

Nella specie sono, peraltro, identificabili più norme che già disciplinano molti dei profili di più pregnante rilievo, anche perché il legislatore, avendo consapevolezza della legittimità della PMA di tipo eterologo in molti paesi d'Europa, li ha opportunamente regolamentati, dato che i cittadini italiani potevano (e possono) recarsi in questi ultimi per fare ad essa ricorso, come in effetti è accaduto in un non irrilevante numero di casi.

11.1.– La ritenuta fondatezza delle censure non determina incertezze in ordine all'identificazione dei casi nei quali è legittimo il ricorso alla tecnica in oggetto. L'accoglimento delle questioni, in coerenza con il petitum formulato dai rimettenti, comporta, infatti, l'illegittimità del divieto in esame, esclusivamente in riferimento al caso in cui sia stata accertata l'esistenza di una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità assolute. In particolare, secondo quanto stabilito dagli artt. 1, comma 2, e 4, comma 1, della legge n. 40 del 2004, all'evidenza direttamente riferibili anche alla PMA di tipo eterologo, il ricorso alla stessa, una volta dichiarato illegittimo il censurato divieto, deve ritenersi consentito solo «qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere» le cause di sterilità o infertilità e sia stato accertato il carattere assoluto delle stesse, dovendo siffatte circostanze essere «documentate da atto medico» e da questo certificate. Il ricorso a questa tecnica, non diversamente da quella di tipo omologo, deve, inoltre, osservare i principi di gradualità e del consenso informato stabiliti dal citato art. 4, comma 2.

Nessuna lacuna sussiste in ordine ai requisiti soggettivi, poiché la dichiarata illegittimità del divieto non incide sulla previsione recata dall'art. 5, comma 1, di detta legge, che risulta ovviamente applicabile alla PMA di tipo eterologo (come già a quella di tipo omologo); quindi, alla stessa possono fare ricorso esclusivamente le «coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi». Ad analoga conclusione deve pervenirsi quanto alla disciplina del consenso, dato che la completa regolamentazione stabilita dall'art. 6 della legge n. 40 del 2004 – una volta venuto meno, nei limiti sopra precisati, il censurato divieto – riguarda evidentemente anche la tecnica in esame, in quanto costituisce una particolare metodica di PMA. È, inoltre, parimenti chiaro che l'art. 7 della legge n. 40 del 2004, il quale offre base giuridica alle Linee guida emanate dal Ministro della salute, «contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita», avendo ad oggetto le direttive che devono essere emanate per l'esecuzione della disciplina e concernendo il genus PMA, di cui quella di tipo eterologo costituisce una species, è, all'evidenza, riferibile anche a questa, come lo sono altresì gli artt. 10 ed 11, in tema di individuazione delle strutture autorizzate a praticare la procreazione medicalmente assistita e di documentazione dei relativi interventi.

Siffatta considerazione permette, poi, di ritenere che le norme di divieto e sanzione non censurate (le quali conservano validità ed efficacia), preordinate a garantire l'osservanza delle disposizioni in materia di requisiti soggettivi, modalità di espressione del consenso e documentazione medica necessaria ai fini della diagnosi della patologia e della praticabilità della tecnica, nonché a garantire il rispetto delle prescrizioni concernenti le modalità di svolgimento della PMA ed a vietare la commercializzazione di gameti ed embrioni e la surrogazione di maternità (art. 12, commi da 2 a 10, della legge n. 40 del 2004) sono applicabili direttamente (e non in via d'interpretazione estensiva) a quella di tipo eterologo, così come lo sono le ulteriori norme, nelle parti non incise da pronunce di questa Corte.

I profili sui quali si è soffermato l'interveniente, concernenti lo stato giuridico del nato ed i rapporti con i genitori, sono, inoltre, anch'essi regolamentati dalle pertinenti norme della legge n. 40 del 2004, applicabili anche al nato da PMA di tipo eterologo in forza degli ordinari canoni ermeneutici. La constatazione che l'art. 8, comma 1, di detta legge contiene un ampio riferimento ai «nati a seguito dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita», in considerazione della genericità di quest'ultima locuzione e dell'essere la PMA di tipo eterologo una species del genus, come sopra precisato, rende, infatti, chiaro che, in virtù di tale norma, anche i nati da quest'ultima tecnica «hanno lo stato di figli nati nel matrimonio o di figli riconosciuti della coppia che ha espresso la volontà di ricorrere alle tecniche medesime». Della nuova concezione della paternità il legislatore ordinario si è, peraltro, di recente dimostrato consapevole, modificando l'art. 231 del codice civile, il quale, nel testo novellato dall'art. 8 del decreto legislativo 28 dicembre 2013, n. 154 (Revisione delle disposizioni vigenti in materia di filiazione, a norma dell'articolo 2 della legge 10 dicembre 2012, n. 219), stabilisce, significativamente, che «Il marito è padre del figlio concepito o nato durante il matrimonio», risultando così sostituita l'originaria formulazione della norma, la quale disponeva, invece, che «Il marito è padre del figlio concepito durante il matrimonio».

Una volta espunte dai commi 1 e 3 dell'art. 9 della legge n. 40 del 2004, a seguito dell'accoglimento delle sollevate questioni, le parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3» risulta, infine, confermata sia l'inammissibilità dell'azione di disconoscimento della paternità (il richiamo dell'art. 235 cod. civ. a seguito delle modifiche realizzate dagli artt. 17 e 106 del d.lgs. n. 154 del 2013 deve ritenersi ora riferito all'art. 243-bis cod. civ.) e dell'impugnazione ex art. 263 cod. civ. (nel testo novellato dall'art. 28 del d.lgs. n. 154 del 2013), sia che la nascita da PMA di tipo eterologo non dà luogo all'istituzione di relazioni giuridiche parentali tra il donatore di gameti ed il nato, essendo, quindi, regolamentati i principali profili dello stato giuridico di quest'ultimo.

12.– Dalle norme vigenti è, dunque, già desumibile una regolamentazione della PMA di tipo eterologo che, in relazione ai profili ulteriori rispetto a quelli sopra approfonditi, è ricavabile, mediante gli ordinari strumenti interpretativi, dalla disciplina concernente, in linea generale, la donazione di tessuti e cellule umani, in quanto espressiva di principi generali pur nelle diversità delle fattispecie (in ordine, esemplificativamente, alla gratuità e volontarietà della donazione, alle modalità del consenso, all'anonimato del donatore, alle esigenze di tutela sotto il profilo sanitario, oggetto degli artt. 12, 13, comma 1, 14 e 15 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante «Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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 umane»). In relazione al numero delle donazioni è, poi, possibile un aggiornamento delle Linee guida, eventualmente anche alla luce delle discipline stabilite in altri Paesi europei (quali, ad esempio, la Francia e il Regno Unito), ma tenendo conto dell'esigenza di consentirle entro un limite ragionevolmente ridotto.

La questione del diritto all'identità genetica, nonostante le peculiarità che la connotano in relazione alla fattispecie in esame, neppure è nuova. Essa si è posta, infatti, in riferimento all'istituto dell'adozione e sulla stessa è di recente intervenuto il legislatore, che ha disciplinato

l'identità dei genitori biologici dell'adottato (art. 28, comma 4, della legge 4 maggio 1983, n. 184, recante «Diritto del minore ad una famiglia», nel testo modificato dall'art. 100, comma 1, lettera p, del d.lgs. n. 154 del 2013). Inoltre, in tale ambito era stato già infranto il dogma della segretezza dell'identità dei genitori biologici quale garanzia insuperabile della coesione della famiglia adottiva, nella consapevolezza dell'esigenza di una valutazione dialettica dei relativi rapporti (art. 28, comma 5, della legge n. 184 del 1983). Siffatta esigenza è stata confermata da questa Corte la quale, nello scrutinare la norma che vietava l'accesso alle informazioni nei confronti della madre che abbia dichiarato alla nascita di non volere essere nominata, ha affermato che l'irreversibilità del segreto arrecava un insanabile vulnus agli artt. 2 e 3 Cost. e l'ha, quindi, rimossa, giudicando inammissibile il suo mantenimento ed invitando il legislatore ad introdurre apposite disposizioni volte a consentire la verifica della perdurante attualità della scelta compiuta dalla madre naturale e, nello stesso tempo, a cautelare in termini rigorosi il suo diritto all'anonimato (sentenza n. 278 del 2013).

13.– Il censurato divieto, nella sua assolutezza, è pertanto il risultato di un irragionevole bilanciamento degli interessi in gioco, in violazione anche del canone di razionalità dell'ordinamento, non giustificabile neppure richiamando l'esigenza di intervenire con norme primarie o secondarie per stabilire alcuni profili della disciplina della PMA di tipo eterologo.

A tal proposito, va ricordato che la giurisprudenza costituzionale «ha desunto dall'art. 3 Cost. un canone di "razionalità" della legge svincolato da una normativa di raffronto, rintracciato nell'"esigenza di conformità dell'ordinamento a valori di giustizia e di equità" […] ed a criteri di coerenza logica, teleologica e storico-cronologica, che costituisce un presidio contro l'eventuale manifesta irrazionalità o iniquità delle conseguenze della stessa» (sentenza n. 87 del 2012). Lo scrutinio di ragionevolezza, in ambiti connotati da un'ampia discrezionalità legislativa, impone, inoltre, a questa Corte di verificare che il bilanciamento degli interessi costituzionalmente rilevanti non sia stato realizzato con modalità tali da determinare il sacrificio o la compressione di uno di essi in misura eccessiva e pertanto incompatibile con il dettato costituzionale. Tale giudizio deve svolgersi «attraverso ponderazioni relative alla proporzionalità dei mezzi prescelti dal legislatore nella sua insindacabile discrezionalità rispetto alle esigenze obiettive da soddisfare o alle finalità che intende perseguire, tenuto conto delle circostanze e delle limitazioni concretamente sussistenti» (sentenza n. 1130 del 1988). A questo scopo può essere utilizzato il test di proporzionalità, insieme con quello di ragionevolezza, che «richiede di valutare se la norma oggetto di scrutinio, con la misura e le modalità di applicazione stabilite, sia necessaria e idonea al conseguimento di obiettivi legittimamente perseguiti, in quanto, tra più misure appropriate, prescriva quella meno restrittiva dei diritti a confronto e stabilisca oneri non sproporzionati rispetto al perseguimento di detti obiettivi» (sentenza n. 1 del 2014).

In applicazione di tali principi, alla luce del dichiarato scopo della legge n. 40 del 2004 «di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana» (art. 1, comma 1), la preclusione assoluta di accesso alla PMA di tipo eterologo introduce un evidente elemento di irrazionalità, poiché la negazione assoluta del diritto a realizzare la genitorialità, alla formazione della famiglia con figli, con incidenza sul diritto alla salute, nei termini sopra esposti, è stabilita in danno delle coppie affette dalle patologie più gravi, in contrasto con la ratio legis. Non rileva che le situazioni in comparazione non sono completamente assimilabili, sia perché ciò è ininfluente in relazione al canone di razionalità della norma, sia perché «il principio di cui all'art. 3 Cost. è violato non solo quando i trattamenti messi a confronto sono formalmente contraddittori in ragione dell'identità delle fattispecie, ma anche quando la differenza di trattamento è irrazionale secondo le regole del discorso pratico, in quanto le rispettive fattispecie, pur diverse, sono ragionevolmente analoghe» (sentenza n. 1009 del 1988), come appunto nel caso in esame.

Il divieto in esame cagiona, in definitiva, una lesione della libertà fondamentale della

coppia destinataria della legge n. 40 del 2004 di formare una famiglia con dei figli, senza che la sua assolutezza sia giustificata dalle esigenze di tutela del nato, le quali, in virtù di quanto sopra rilevato in ordine ad alcuni dei più importanti profili della situazione giuridica dello stesso, già desumibile dalle norme vigenti, devono ritenersi congruamente garantite.

La regolamentazione degli effetti della PMA di tipo eterologo praticata al di fuori del nostro Paese, benché sia correttamente ispirata allo scopo di offrire la dovuta tutela al nato, pone, infine, in evidenza un ulteriore elemento di irrazionalità della censurata disciplina. Questa realizza, infatti, un ingiustificato, diverso trattamento delle coppie affette dalla più grave patologia, in base alla capacità economica delle stesse, che assurge intollerabilmente a requisito dell'esercizio di un diritto fondamentale, negato solo a quelle prive delle risorse finanziarie necessarie per potere fare ricorso a tale tecnica recandosi in altri Paesi. Ed è questo non un mero inconveniente di fatto, bensì il diretto effetto delle disposizioni in esame, conseguente ad un bilanciamento degli interessi manifestamente irragionevole. In definitiva, le norme censurate, pur nell'obiettivo di assicurare tutela ad un valore di rango costituzionale, stabiliscono una disciplina che non rispetta il vincolo del minor sacrificio possibile degli altri interessi e valori costituzionalmente protetti, giungendo a realizzare una palese ed irreversibile lesione di alcuni di essi, in violazione dei parametri costituzionali sopra richiamati.

Deve essere quindi dichiarata l'illegittimità costituzionale dell'art. 4, comma 3, della legge n. 40 del 2004, nella parte in cui stabilisce il divieto del ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, qualora sia stata diagnosticata una patologia che sia causa di sterilità o infertilità assolute ed irreversibili, nonché dell'art. 9, commi 1 e 3, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3», e dell'art. 12, comma 1, di detta legge.

14.– Restano assorbiti i motivi di censura formulati in riferimento all'art. 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU.

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

1) dichiara l'illegittimità costituzionale dell'art. 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui stabilisce per la coppia di cui all'art. 5, comma 1, della medesima legge, il divieto del ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, qualora sia stata diagnosticata una patologia che sia causa di sterilità o infertilità assolute ed irreversibili;

2) dichiara l'illegittimità costituzionale dell'art. 9, comma 1, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3»;

3) dichiara l'illegittimità costituzionale dell'art. 9, comma 3, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3»;

4) dichiara l'illegittimità costituzionale dell'art. 12, comma 1, della legge n. 40 del 2004, nei limiti di cui in motivazione.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 9 aprile 2014.

F.to:

Gaetano SILVESTRI, Presidente

Giuseppe TESAURO, Redattore

Gabriella MELATTI, Cancelliere

Depositata in Cancelleria il 10 giugno 2014.

Il Direttore della Cancelleria

F.to: Gabriella MELATTI

ALLEGATO:

ORDINANZA LETTA ALL'UDIENZA DELL'8 APRILE 2014

# ORDINANZA

*Rilevato* che i giudizi hanno ad oggetto, in parte, le stesse norme, censurate in relazione a parametri costituzionali, per profili e con argomentazioni in larga misura coincidenti che, quindi, vanno riuniti per essere decisi con una stessa pronuncia;

che nel giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania (reg. ord. n. 240 del 2013) sono intervenute:

a) l'Associazione Vox-Osservatorio italiano sui diritti, la quale non è parte nel processo principale, deducendo di essere titolare di un interesse specifico, connesso alle sollevate questioni di legittimità costituzionale, in quanto «per statuto, si propone di analizzare gli sviluppi della società dal punto di vista giuridico, socio-economico e culturale per individuare l'insieme dei diritti da proteggere, potenziare e conquistare», con la conseguenza che, rientrando l'oggetto di dette questioni nell'ambito dell'attività e degli interessi da essa perseguiti, sarebbe legittimata ad intervenire nel giudizio di costituzionalità;

b) l'Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica, l'Associazione Amica Cicogna Onlus, l'Associazione Cerco un bimbo e l'Associazione Liberi di decidere (intervenute con un unico atto), le quali, premesso di avere spiegato intervento (*ritenuto* ammissibile) nel processo principale in corso davanti al Tribunale ordinario di Firenze, in cui è stata sollevata questione di legittimità costituzionale con l'ordinanza iscritta al n. 213 del reg. ord. 2013, deducono che, «per intervenuta separazione personale dei coniugi [...] non hanno depositato costituzione nel procedimento» promosso da detta ordinanza e, tuttavia, sostengono che, «per le funzioni che svolgono nell'ambito di cui trattasi, rappresentando i diritti di pazienti, studiosi e cittadini, si configurano come soggetti titolari di un interesse qualificato, immediatamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio», anche perché la seconda di dette associazioni risulterebbe «essere osservatorio privilegiato sul mondo della fecondazione medicalmente assistita», sicché sarebbero legittimate ad intervenire nel diverso giudizio promosso dal Tribunale ordinario di Catania originato dall'ordinanza di rimessione pronunciata da detto giudice;

che, secondo la costante giurisprudenza di questa Corte, sono ammessi ad intervenire nel giudizio incidentale di legittimità costituzionale le sole parti del giudizio principale ed i terzi portatori di un interesse qualificato, immediatamente inerente al rapporto sostanziale dedotto in giudizio e non semplicemente regolato, al pari di ogni altro, dalla norma o dalle norme oggetto di censura (per tutte, sentenze n. 134 e n. 85 del 2013), mentre la circostanza che un soggetto sia parte in un giudizio diverso da quello oggetto dell'ordinanza di rimessione, nel

quale sia stata sollevata analoga questione di legittimità costituzionale, neppure è sufficiente a rendere ammissibile l'intervento (ex plurimis, sentenza n. 470 del 2002; ordinanza n. 150 del 2012);

che, alla luce di detti principi, poiché le suindicate associazioni non sono parti nel giudizio principale nel cui corso il Tribunale ordinario di Catania ha sollevato le questioni di legittimità costituzionale oggetto dell'ordinanza iscritta al n. 240 del reg. ord. 2013, né risultano essere titolari di un interesse qualificato, inerente in modo diretto e immediato al rapporto sostanziale dedotto in giudizio, gli interventi dalle stesse proposti vanno dichiarati inammissibili.

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

*dichiara* inammissibili gli interventi dell'Associazione Vox-Osservatorio italiano sui diritti, dell'Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica, dell'Associazione Amica Cicogna Onlus, dell'Associazione Cerco un bimbo e dell'Associazione Liberi di decidere, nel giudizio introdotto dal Tribunale ordinario di Catania, con l'ordinanza iscritta al n. 240 del reg. ord. 2013.

F.to: Gaetano Silvestri, Presidente

---

*Le sentenze e le ordinanze della Corte costituzionale sono pubblicate nella prima serie speciale della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (a norma degli artt. 3 della legge 11 dicembre 1984, n. 839 e 21 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092) e nella Raccolta Ufficiale delle sentenze e ordinanze della Corte costituzionale (a norma dell'art. 29 delle Norme integrative per i giudizi davanti alla Corte costituzionale, approvate dalla Corte costituzionale il 16 marzo 1956).*

*Il testo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale fa interamente fede e prevale in caso di divergenza.*

# CORTE COSTITUZIONALE

Sentenza **96/2015** (ECLI:IT:COST:2015:96)
Giudizio: **GIUDIZIO DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE**
Presidente: **CRISCUOLO** - Redattore: **MORELLI**
Udienza Pubblica del **14/04/2015**; Decisione del **14/05/2015**
Deposito del **05/06/2015**; Pubblicazione in G. U. **10/06/2015**
Norme impugnate: Artt. 1, c. 1° e 2°, e 4, c. 1°, della legge 19/02/2004, n. 40.
Massime: **38390**
Atti decisi: **ordd. 69 e 86/2014**

## SENTENZA N. 96

## ANNO 2015

REPUBBLICA ITALIANA

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

LA CORTE COSTITUZIONALE

composta dai signori: Presidente: Alessandro CRISCUOLO; Giudici : Paolo Maria NAPOLITANO, Giuseppe FRIGO, Paolo GROSSI, Giorgio LATTANZI, Aldo CAROSI, Marta CARTABIA, Mario Rosario MORELLI, Giancarlo CORAGGIO, Silvana SCIARRA, Daria de PRETIS, Nicolò ZANON,

ha pronunciato la seguente

SENTENZA

nei giudizi di legittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), promossi dal Tribunale ordinario di Roma con ordinanze del 15 gennaio e del 28 febbraio 2014, iscritte ai nn. 69 e 86 del registro ordinanze 2014 e pubblicate nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica nn. 21 e 24, prima serie speciale, dell’anno 2014.

Visti gli atti di costituzione di P.M.C. ed altro, di M.V. ed altro, della "Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica" ed altri;

udito nell'udienza pubblica del 14 aprile 2015 il Giudice relatore Mario Rosario Morelli;

uditi gli avvocati Filomena Gallo e Gianni Baldini per P.M.C. ed altro, per M.V. ed altro e per l'"Associazione Luca Coscioni, per la libertà di ricerca scientifica" ed altri.

*Ritenuto in fatto*

1.– Nel corso di due procedimenti civili "ante causam" ex art. 700 cod. proc. civ. – promossi (nei confronti della Azienda USL Roma A e del "Centro per la Tutela della Salute della Donna e del Bambino S. Anna") da altrettante coppie di coniugi, che chiedevano di essere ammesse a procedure di procreazione medicalmente assistita, con diagnosi preimpianto, al fine di evitare il rischio di trasmettere, ai rispettivi figli, la malattia genetica da cui, in entrambi i casi, uno dei componenti della coppia era risultato affetto in occasione di precedente gravidanza spontanea, interrotta con aborto terapeutico – l'adito Tribunale ordinario di Roma, con due ordinanze di identico contenuto motivazionale, premesso che la richiesta dei ricorrenti trovava insuperabile ostacolo nel disposto degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), che consente alle sole coppie sterili o infertili l'accesso alle tecniche di procreazione assistita, ed escluso che detta normativa sia suscettibile di interpretazione adeguatrice (in senso ampliativo della platea dei suoi destinatari) o di diretta "non applicazione", per contrasto con gli artt. 8 e 14 della Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali, firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con legge 4 agosto 1955, n. 848 (CEDU), ha ritenuto, di conseguenza, rilevante e non manifestamente infondata, ed ha, quindi, sollevato (come, a suo avviso, consentito anche nei procedimenti cautelari "ante causam") questione di legittimità costituzionale dei predetti artt. 1, commi 1 e 2, e 4 della legge n. 40 del 2004, per contrasto con gli artt. 2, 3 e 32 della Costituzione, oltre che con l'art. 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della CEDU.

Secondo il rimettente, la normativa censurata − non consentendo l'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita anche alle coppie (come quelle innanzi a sé ricorrenti) che, pur non sterili od infertili, rischierebbero, comunque, di procreare figli affetti da gravi malattie genetiche trasmissibili, di cui uno od entrambi i componenti della stessa risultano portatori – contrasterebbe, infatti, con il diritto inviolabile della coppia ad avere un figlio "sano" e con il diritto ad autodeterminarsi nella scelta procreativa; violerebbe, inoltre, il diritto alla salute (fisica e psichica) della donna (costretta a subire l'interruzione volontaria della gravidanza nel caso di accertata trasmissione al feto di patologie genetiche); contrasterebbe, ancora, con il principio di ragionevolezza, con riferimento al quadro normativo risultante dalla combinazione di detta legge n. 40 del 2004 con la legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza); comporterebbe, infine, una indebita e non proporzionata ingerenza nella vita privata e familiare delle coppie suddette, in violazione anche dei citati artt. 8 e 14 della CEDU e, quindi, per interposizione, dell'art. 117, primo comma, Cost.

2.– In entrambi i giudizi innanzi a questa Corte si sono costituiti i coniugi ricorrenti e le associazioni "Luca Coscioni, per la libertà della ricerca scientifica", "Amica Cicogna Onlus", "Cerco un Bimbo" e "L'altra Cicogna", intervenienti nei procedimenti a quibus, per sostenere la fondatezza delle questioni sollevate dal Tribunale rimettente, con argomentazioni illustrate anche con rispettive successive memorie.

Non si sono costituiti, invece, l'Azienda USL Roma A ed il "Centro per la Tutela della

Salute della Donna e del Bambino S. Anna", resistenti, e non ha spiegato intervento il Presidente del Consiglio dei ministri.

3.− Stante l'identità della questione sollevata nei due riferiti giudizi, gli stessi vanno riuniti per essere congiuntamente decisi.

*Considerato in diritto*

1.– Gli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), rispettivamente, dispongono che «Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana è consentito il ricorso alla procreazione medicalmente assistita, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla presente legge, che assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito»; «Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito, qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità»; «Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico».

2.− Il Tribunale ordinario di Roma dubita che le riferite disposizioni – nella parte in cui non consentono che anche le coppie fertili portatrici di patologie geneticamente trasmissibili possano fare ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (da ora in avanti, PMA) – violino gli artt. 2, 3 e 32 della Costituzione, nonché l'art. 117, primo comma, Cost., in relazione agli artt. 8 e 14 della Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con legge 4 agosto 1955, n. 848 (CEDU).

3.− La questione è sollevata con due ordinanze, di identico contenuto, relative ad altrettanti procedimenti cautelari promossi da due coppie (fertili) di coniugi, che avevano interrotto, con aborti terapeutici, precedenti spontanee gravidanze, per il rischio di trasmettere al figlio una patologia genetica ereditaria (rispettivamente, la distrofia muscolare di Becker, nel primo caso, ed una alterazione cromosomica, nel secondo caso), e che chiedevano, pertanto, di essere in via d'urgenza ammesse a procedura di PMA, con diagnosi preimpianto, finalizzata esclusivamente alla scelta dell'embrione non affetto da quella specifica patologia.

4.− Esclusa, in premessa, la possibilità della disapplicazione delle norme sospettate di incostituzionalità per contrasto con la CEDU (anche malgrado la sopravvenuta decisione della Corte di Strasburgo del 28 agosto 2012 che, nell'omologo caso Costa e Pavan contro Italia «ha denunciato l'incoerenza del sistema legislativo italiano che […] non consente alle coppie portatrici di patologie geneticamente trasmissibili di accedere alla "P.M.A."») e considerata la non praticabilità di una interpretazione costituzionalmente orientata delle norme stesse, nel senso auspicato dai ricorrenti, il Tribunale a quo ha ritenuto, appunto, per ciò, rilevante al fine del decidere la verifica di compatibilità con i parametri evocati, del limite, all'accesso alle tecniche di PMA, imposto dal legislatore del 2004 in ragione della prescritta condizione di sterilità od infertilità della coppia.

5.− Secondo il rimettente, la normativa denunciata contrasterebbe, infatti:

– con l'art. 2 Cost., per il vulnus ai diritti inviolabili della persona, quali «il diritto della coppia a un figlio "sano" e il diritto di autodeterminazione nelle scelte procreative », che

irrimediabilmente deriverebbe, dal censurato divieto di accesso alle procedure di PMA, alle coppie non sterili o infertili, ma portatrici di malattie genetiche trasmissibili;

– con l'art. 3 Cost., «inteso come principio di ragionevolezza, quale corollario del principio di uguaglianza, in quanto comporta la conseguenza paradossale, irragionevole e incoerente di costringere queste coppie, desiderose di avere un figlio non affetto dalla patologia, di cui ben conoscono gli effetti, di avere una gravidanza naturale e ricorrere alla scelta tragica dell'aborto terapeutico del feto, consentita dalla legge 22 maggio 1978, n. 194»;

– con lo stesso art. 3 Cost., sul presupposto che il suddetto divieto determinerebbe una discriminazione tra la condizione delle coppie fertili, portatrici di malattie genetiche trasmissibili, e quella delle coppie in cui l'uomo risulti affetto da malattie virali contagiose per via sessuale, alle quali è, invece, riconosciuto, dal decreto del Ministero della salute 11 aprile 2008 (Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita), il diritto di ricorrere alle tecniche di PMA;

– con l'art. 32 Cost., risultando leso il diritto alla salute della donna, sotto il profilo che la stessa, nell'esercitare la scelta di procreare un figlio non affetto da una patologia trasmissibile ereditariamente, sarebbe costretta a dover affrontare una gravidanza naturale per poi dover, eventualmente, ricorrere ad un aborto terapeutico (nel caso di accertata trasmissione della malattia genetica), con la configurazione di un concreto aumento dei rischi per la sua salute fisica e per la sua integrità psichica, «in assenza di un adeguato bilanciamento della tutela della salute della donna con quella dell'embrione»;

– con l'art. 117, primo comma, Cost., in relazione alle norme interposte di cui agli artt. 8 (sul diritto al rispetto della vita familiare) e 14 (sul divieto di discriminazione) della CEDU: quanto alla prima, perché la "irragionevolezza" del divieto di accesso alla PMA imposto alle coppie sterili portatrici di malattie ereditarie, «che di fatto si risolve nell'incoraggiamento del ricorso all'aborto del feto», comporterebbe, appunto, una indebita ingerenza nella vita familiare di dette coppie; e, quanto alla seconda, in ragione della discriminazione già evidenziata per il profilo di violazione dell'art. 3 Cost.

6.− La questione così prospettata è ammissibile, ancorché sollevata nel contesto di procedimenti d'urgenza "ante causam", non avendo il Tribunale a quo provveduto in via definitiva sulla istanza cautelare dei ricorrenti, e non avendo, per ciò, consumato la sua potestas iudicandi (ex plurimis, sentenze n. 200 e n. 162 del 2014, n. 172 del 2012, n. 151 del 2009).

7.− In ragione del sospettato contrasto dei su citati artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge n. 40 del 2004 con gli artt. 8 e 14 della CEDU, correttamente ha poi il rimettente adito questa Corte, non essendogli consentito un'applicazione in via diretta delle norme convenzionali in luogo di quelle nazionali, in tesi con esse non compatibili, atteso che, diversamente dal diritto comunitario, la Convenzione europea dei diritti dell'uomo non crea un ordinamento giuridico sovranazionale ma costituisce un modello di diritto internazionale pattizio, idoneo a vincolare lo Stato, ma improduttivo di effetti diretti nell'ordinamento interno (sentenze n. 349 e n. 348 del 2007, e successive conformi). Collocazione, questa, delle disposizioni della CEDU che, nel sistema delle fonti, resta immutata anche dopo il richiamo operatone dall'art. 6, paragrafo 3, del Trattato sull'Unione europea (TUE), come modificato dal Trattato di Lisbona, firmato il 13 dicembre 2007, ratificato e reso esecutivo con legge 2 agosto 2008 n. 130, ed entrato in vigore il 1° dicembre 2009.

Questa Corte ha già avuto, infatti, occasione di chiarire che «dalla qualificazione dei diritti fondamentali oggetto di disposizioni della CEDU come princìpi generali del diritto comunitario non può farsi discendere la riferibilità alla CEDU del parametro di cui all'art. 11 Cost., né, correlativamente, la spettanza al giudice comune del potere-dovere di non applicare le norme

interne contrastanti con la predetta Convenzione» (sentenze n. 303 del 2011 e n. 349 del 2007). Ragione per cui «i princìpi in questione rilevano unicamente in rapporto alle fattispecie cui il diritto comunitario (oggi, il diritto dell'Unione) è applicabile» (sentenze n. 210 del 2013, n. 303 e n. 80 del 2011) e, poiché le fattispecie, oggetto dei giudizi a quibus, non sono riconducibili al diritto comunitario, non vi era, dunque, effettivamente, spazio per un'eventuale disapplicazione della normativa nazionale da parte del Tribunale rimettente, da ritenersi oltretutto limitata ai casi in cui il diritto comunitario rilevante sia dotato di effetti diretti.

8.− Altrettanto correttamente lo stesso Tribunale ha anche escluso la praticabilità di una esegesi correttiva delle disposizioni censurate, in senso estensivo dell'accesso alle tecniche di PMA, anche in favore delle coppie ricorrenti, atteso l'univoco e non superabile tenore letterale della prescrizione per cui il ricorso a dette tecniche «è comunque circoscritto ai casi di sterilità o infertilità».

Dal che la rilevanza della questione sollevata, la cui soluzione condiziona, quindi, l'accoglimento o meno della domanda dei ricorrenti nei procedimenti cautelari a quibus.

9.− Nel merito, la questione è fondata, in relazione al profilo – assorbente di ogni altra censura – che attiene al vulnus effettivamente arrecato, dalla normativa denunciata, agli artt. 3 e 32 Cost.

Sussiste, in primo luogo, un insuperabile aspetto di irragionevolezza dell'indiscriminato divieto, che le denunciate disposizioni oppongono, all'accesso alla PMA, con diagnosi preimpianto, da parte di coppie fertili affette (anche come portatrici sane) da gravi patologie genetiche ereditarie, suscettibili (secondo le evidenze scientifiche) di trasmettere al nascituro rilevanti anomalie o malformazioni. E ciò in quanto, con palese antinomia normativa (sottolineata anche dalla Corte di Strasburgo nella richiamata sentenza Costa e Pavan contro Italia), il nostro ordinamento consente, comunque, a tali coppie di perseguire l'obiettivo di procreare un figlio non affetto dalla specifica patologia ereditaria di cui sono portatrici, attraverso la, innegabilmente più traumatica, modalità della interruzione volontaria (anche reiterata) di gravidanze naturali – quale consentita dall'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza) − quando, dalle ormai normali indagini prenatali, siano, appunto «accertati processi patologici […] relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna».

Vale a dire che il sistema normativo, cui danno luogo le disposizioni censurate, non consente (pur essendo scientificamente possibile) di far acquisire "prima" alla donna una informazione che le permetterebbe di evitare di assumere "dopo" una decisione ben più pregiudizievole per la sua salute.

Dal che, quindi, la violazione anche dell'art. 32 Cost., in cui incorre la normativa in esame, per il mancato rispetto del diritto alla salute della donna. Senza peraltro che il vulnus, così arrecato a tale diritto, possa trovare un positivo contrappeso, in termini di bilanciamento, in una esigenza di tutela del nascituro, il quale sarebbe comunque esposto all'aborto.

La normativa denunciata costituisce, pertanto, il risultato di un irragionevole bilanciamento degli interessi in gioco, in violazione anche del canone di razionalità dell'ordinamento – ed è lesiva del diritto alla salute della donna fertile portatrice (ella o l'altro soggetto della coppia) di grave malattia genetica ereditaria – nella parte in cui non consente, e dunque esclude, che, nel quadro di disciplina della legge in esame, possano ricorrere alla PMA le coppie affette da patologie siffatte, adeguatamente accertate, per esigenza di cautela, da apposita struttura pubblica specializzata. Ciò al fine esclusivo della previa individuazione di embrioni cui non risulti trasmessa la malattia del genitore comportante il pericolo di rilevanti anomalie o malformazioni (se non la morte precoce) del nascituro, alla stregua del medesimo

criterio normativo di gravità” già stabilito dall’art. 6, comma 1, lettera b), della legge n. 194 del 1978.

10.− Una volta accertato che, in ragione dell’assolutezza della riferita esclusione, le disposizioni in questione si pongono in contrasto con parametri costituzionali «questa Corte non può, dunque, sottrarsi al proprio potere-dovere di porvi rimedio e deve dichiararne l’illegittimità» (sentenza n. 162 del 2014), essendo poi compito del legislatore introdurre apposite disposizioni al fine della auspicabile individuazione (anche periodica, sulla base della evoluzione tecnico-scientifica) delle patologie che possano giustificare l’accesso alla PMA di coppie fertili e delle correlative procedure di accertamento (anche agli effetti della preliminare sottoposizione alla diagnosi preimpianto) e di una opportuna previsione di forme di autorizzazione e di controllo delle strutture abilitate ad effettuarle (anche valorizzando, eventualmente, le discipline già appositamente individuate dalla maggioranza degli ordinamenti giuridici europei in cui tale forma di pratica medica è ammessa). Ciò non essendo, evidentemente, in potere di questa Corte, per essere riservato alla discrezionalità delle scelte, appunto, del legislatore.

PER QUESTI MOTIVI

## LA CORTE COSTITUZIONALE

riuniti i giudizi,

dichiara l’illegittimità costituzionale degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all’art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull’interruzione volontaria della gravidanza), accertate da apposite strutture pubbliche.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 14 maggio 2015.

F.to:

Alessandro CRISCUOLO, Presidente

Mario Rosario MORELLI, Redattore

Gabriella Paola MELATTI, Cancelliere

Depositata in Cancelleria il 5 giugno 2015.

Il Direttore della Cancelleria

F.to: Gabriella Paola MELATTI

*Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092) e nella Raccolta Ufficiale delle sentenze e ordinanze della Corte costituzionale (a norma dell'art. 29 delle Norme integrative per i giudizi davanti alla Corte costituzionale, approvate dalla Corte costituzionale il 16 marzo 1956).*

*Il testo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale fa interamente fede e prevale in caso di divergenza.*

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

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

Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla proposta del Ministero della salute recante il documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità".

Rep. Atti n. 27/CSR del 21 febbraio 2019

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

Nella odierna seduta 21 febbraio 2019:

VISTI gli articoli 2, comma 1, lettera *b*) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge 19 febbraio 2004, n.40, recante "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" e, in particolare, l'articolo 17;

VISTA la determina dell'Agenzia italiana del farmaco 4 agosto 2016, recante "Sostituzione del testo della Nota 74 di cui alla Determinazione del 27 aprile 2010", che ha aggiornato la nota 74 in ordine alla possibilità di utilizzo, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci per la preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente, con l'intento ultimo di perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro che preveda la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza", di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che indirizza le azioni del Servizio Sanitario Nazionale verso il rispetto del principio di appropriatezza e la individuazione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e linee guida, in particolare, l'articolo 24, lettera *i)* e l'allegato 4;

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro - Anni 2011- 2013" (Rep. Atti n. 21/CSR del 10 febbraio 2011);

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il *burden* del cancro - Anni 2014-2016" (Rep. Atti n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 10 luglio 2014 concernente il "Nuovo Patto per la Salute 2014-2016" (Rep. Atti n. 82/CSR);

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 13 novembre 2014 sul documento recante "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2014-2018" (Rep. Atti n. 156/CSR);

VISTA la nota del 25 ottobre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso la proposta di documento in epigrafe, diramata dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza in data 31 ottobre 2017;

VISTA la nota del 1 dicembre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una versione modificata nei punti 8.1.1 e 8.1.2 lettera *a*) del documento precedentemente trasmesso, partecipato alle regioni con nota del 1 dicembre 2017;

VISTA la nota del 14 maggio 2018, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione del documento, partecipato alle Regioni con nota del 18 maggio 2018 con contestuale richiesta di assenso tecnico;

CONSIDERATO che, a seguito dell'insediamento della nuova compagine governativa, in data 1 febbraio 2019, il Ministero della salute ha chiesto di proseguire l'iter istruttorio del provvedimento;

CONSIDERATO altresì che, nel corso della riunione tecnica, il Ministero e le Regioni sono addivenuti ad una posizione condivisa sul documento, trasmesso nella versione definitiva dal Ministero della salute in data 20 febbraio 2019;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

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

PREMESSO CHE

- i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) sono strumenti che permettono di delineare, rispetto ad uno o più patologie o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno di un'organizzazione e tra organizzazioni per la presa in carico del paziente e della sua famiglia;

- i PDTA rappresentano uno strumento indispensabile di *clinical governance*, in quanto garantiscono equità di accesso alle cure e uniformità di comportamenti tra operatori, agevolando, nel contempo, l'appropriatezza organizzativa;

- la funzione riproduttiva ha caratteristiche peculiari che la differenziano dall'attività di altri apparati dell'organismo umano e si colloca al centro della progettualità stessa della vita umana;

- il Piano nazionale per la fertilità del 2015, predisposto all'esito dei lavori del "Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità", dedica una particolare attenzione alla tutela e alla conservazione della fertilità nel paziente oncologico, auspicando tra l'altro la definizione di un percorso clinico-assistenziale per la preservazione della fertilità di tale paziente;

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

- un percorso clinico – assistenziale specifico va contestualizzato nell'organizzazione territoriale regionale e adeguatamente monitorato ai fini della valutazione dell'efficacia a medio e lungo periodo;

- il Consiglio superiore di sanità ha espresso parere favorevole, nella seduta del 7 giugno 2017, sul documento "*Tutela della fertilità nei pazienti oncologici*", che riporta in appendice "*Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità*", nel quale si propone una definizione di PDTA per la tutela della fertilità e descrive gli elementi costitutivi di tale percorso, relativi ai pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità, che potranno poi avere una diversa articolazione nei vari contesti locali in cui verranno sviluppati anche in relazione ad esigenze specifiche dei bisogni e dei sistemi;

SI CONVIENE

1. Sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità", allegato A, parte integrante del presente atto, al fine di consentire di addivenire a una scelta consapevole e appropriata rispetto alla specificità della patologia e all'età;

2. Sulla definizione da parte delle singole Regioni, Province autonome dell'anzidetto percorso che avviene nel quadro della rispettiva programmazione assistenziale e nel rispetto della connessa programmazione economico finanziaria, in riferimento alle risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente;

3. Che ai fini di cui al punto 2., le Unità di medicina e chirurgia della fertilità, menzionate nel Piano nazionale della fertilità e nell'allegato A devono intendersi quali articolazioni super specialistiche di preesistenti Unità operative, semplici o complesse, mediche o chirurgiche ovvero funzioni organizzative trasversali al percorso di cura per la tutela della fertilità;

4. Che ai fini di cui al punto 2., i Centri di oncofertilità menzionati nell'allegato A devono intendersi quali servizi integrati nella rete ospedaliera, all'interno delle Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità, e nodi cruciali della rete oncologica dotati di tutte le professionalità, che offrono tutte le alternative terapeutiche per preservare la fertilità e per rispristinare la fertilità dopo remissione della patologia di base. Gli elementi caratterizzanti tali Centri saranno introdotti nella definizione della rete oncologica nazionale;

5. Che il Centro nazionale trapianti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del citato decreto legislativo n. 191 del 2007, definisce linee guida rivolte alle banche di cui al paragrafo 8 dell'allegato A, allo scopo di uniformare i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici e gli *standard* di attività sul territorio nazionale, nonché a verificare l'applicazione dei criteri e dei parametri previsti nelle anzidette linee guida;

6. Che all'attuazione del presente accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
CONS. Eugenio Gallozzi

IL PRESIDENTE
Sen. Erika Stefani

ALLEGATO A

# TUTELA DELLA FERTILITA'
# NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

**In Appendice**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ**

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE L E SESSIONE LI
SEZIONI CONGIUNTE II E V

GIUGNO 2017 – MAGGIO 2018

## INDICE


| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Introduzione | pag | 3 |
| 2. | Effetti dei chemioterapici sulle gonadi | " | 5 |
| 3. | Effetti della radioterapia sulle gonadi | " | 9 |
| 4. | Gravidanze in pazienti sottoposte a chemio e radioterapia | " | 10 |
| 5. | Metodiche di tutela della fertilità | " | 12 |
| | 5.1 Trasposizione ovarica | " | 14 |
| | 5.2 Schermatura gonadica durante radioterapia | " | 14 |
| | 5.3 Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici | " | 14 |
| | 5.4 Crioconservazione degli ovociti | " | 16 |
| | 5.4.1 Carcinoma mammario | " | 20 |
| | 5.4.2 Pazienti portatrici di BRCA1 e BRCA2 | " | 23 |
| | 5.4.3 Carcinoma endometriale | " | 23 |
| | 5.4.4 Carcinoma ovarico | " | 23 |
| | 5.4.5 Tumore ovarico border – line | " | 24 |
| | 5.4.6 Tempistica della stimolazione ormonale | " | 24 |
| | 5.5 crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro | " | 25 |
| | 5.6 crioconservazione del tessuto ovarico | " | 25 |
| 6. | Confronto fra diverse tecniche di preservazione della fertilità nella donna | " | 29 |
| 7. | Metodiche di tutela della fertilità nell'uomo | " | 30 |
| | 7.1 Crioconservazione del seme | " | 30 |
| | 7.2 Modalità di effettuazione della crioconservazione | " | 32 |
| | 7.3 Crioconservazione del tessuto testicolare | " | 33 |
| | 7.4 Soppressione testicolare con analoghi del GnRH | " | 34 |
| 8. | Istituti autorizzati e metodi di individuazione | " | 35 |
| | 8.1 Percorso per l'individuazione delle banche autorizzate, compiti | " | 35 |
| | 8.1.1 Strutture deputate alla conservazione della fertilità | " | 35 |
| | 8.1.2 Criteri per l'individuazione delle banche | " | 35 |
| | 8.2 Requisiti di qualità e sicurezza della banca di crioconservazione | " | 36 |
| | 8.2.1 Organizzazione della banca | " | 36 |
| | 8.2.2 Sistema di gestione della qualità | " | 36 |
| | 8.3 Informazioni ai cittadini | " | 37 |
| | 8.4 Normativa europea e nazionale di riferimento | " | 38 |
| 9. | Bibliografia | " | 40 |


## Appendice


**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ – sinossi, mappe e note**

## 1. INTRODUZIONE

I notevoli avanzamenti nella diagnosi e nella terapia delle patologie neoplastiche hanno portato ad un notevole incremento dei tassi di sopravvivenza (32% per le neoplasie diagnosticate tra il 1996 e il 2003 secondo i dati dell'American Cancer Society). La prevalenza di pazienti sopravvissute al cancro tra le giovani donne di età compresa tra 15 e 45 anni è passata da 1 su 1000 nell'anno 2000 a 1/250 nel 2010. Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni; su un totale di 254.979 nuovi casi registrati nel 2010, i pazienti al di sotto dei 40 anni sono 7.828, con netta prevalenza del sesso femminile (4897 donne vs 2931 uomini). Le forme più comuni di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono il carcinoma mammario, i tumori della tiroide, il melanoma, il carcinoma della cervice uterina e il carcinoma del colon-retto. L'aumento della sopravvivenza in queste pazienti, associato allo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza (in Italia la percentuale di gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996, ed è stimata al 25% nel 2025) rendono mandatorie la valutazione e la prevenzione degli effetti a lungo termine delle terapie antineoplastiche, che comprendono il possibile esaurimento ovarico precoce.

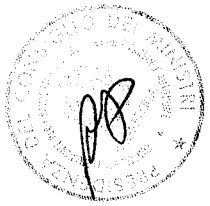
E' importante sottolineare che la fertilità femminile può risultare compromessa anche in presenza di una attività mestruale ciclica. Infatti un qualsiasi declino della riserva ovarica, che non si traduce necessariamente in amenorrea, può determinare minori chances di concepimento e un accorciamento della vita fertile. La crescente complessità dei trattamenti oncologici integrati, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica una maggior attenzione alla qualità di vita a lungo termine, compresa la riproduzione.

Studi strutturali e ultrastrutturali eseguiti su biopsia ovarica in ragazze sottoposte a chemioterapia hanno dimostrato lesioni piuttosto eterogenee delle gonadi (Marcello,1990; Nicosia 1984). La severità delle lesioni dipende da diversi fattori ma sembra legata principalmente allo stadio funzionale della gonade stessa (prepubere o postpubere) al momento della terapia.

Nelle bambine in età prepuberale la lesione strutturale più frequentemente osservata è rappresentata dalla fibrosi corticale. I follicoli sono danneggiati in maniera variabile: si possono riscontrare quadri in cui c'è una riduzione del numero di follicoli primordiali, fino alla completa assenza di follicoli. Se la biopsia ovarica viene eseguita a distanza di pochi giorni dalla fine del trattamento antineoplastico si possono evidenziare ovociti necrotici e foci emorragici. Studi ultrastrutturali eseguiti su queste giovani pazienti hanno rilevato la presenza di alterazione a livello della componente stromale mentre la componente follicolare presenta una normale morfologia: la cellula uovo è di normale dimensione, così come gli organelli intracitoplasmatici, il rapporto tra ovocita e cellule follicolari è conservato. La situazione si modifica in maniera rilevante quando si considerano ragazze in età puberale o post-puberale: il danno stromale è più diffuso con numerose banderelle di collagene, il numero di follicoli primordiali è ridotto in maniera rilevante sebbene, quando riscontrati, gli ovociti e le cellule follicolari siano risultate normali. La componente vascolare è coinvolta con alterazione delle cellule endoteliali, fibrosi dello stroma pericapillare, irregolarità dei lumi vasali.

Il danno gonadico dopo trattamento antineoplastico è variabile ed è in funzione di:

1. Età della paziente al momento in cui si sottopone alla terapia.
2. Tipo, dose, durata e via di somministrazione della terapia antineoplastica
3. Eventuale associazione di terapia endocrina adiuvante
4. Precedente infertilità



L'età al momento della terapia antineoplastica è un fattore molto importante ai fini delle alterazioni a carico delle ovaia. Alla nascita il patrimonio follicolare è di 952.000 follicoli. Questi follicoli andranno incontro a progressiva riduzione durante gli anni finché, a circa 37,5 ±

1.2 anni, viene raggiunto un livello soglia di 25.000 follicoli in corrispondenza del quale inizia la perimenopausa. Nelle ovaia di donne in menopausa (50 ± 1 anni) sono riscontrabili all'incirca 1000 follicoli (Gosden,1985 Feddy,1992).

In base a queste osservazioni appare chiaro che terapie aggressive che diminuiscono il patrimonio follicolare possano associarsi più frequentemente all'insorgenza di menopausa precoce in pazienti di età avanzata. Quando la terapia viene eseguita in bambine molto piccole (età inferiore a tre anni) la riduzione del patrimonio follicolare non è molto severa. Il follicolo quiescente, infatti, è più resistente ai danni indotti dagli agenti antineoplastici. Al contrario, quando le pazienti sono in età fertile, i danni vascolari e stromali sono tali da rendere più frequente la perdita della fertilità e il rischio di menopausa precoce (Meirow, 2000).

Uno studio condotto da Horning conferma l'importanza dell'età al momento del trattamento antineoplastico, sulla determinazione del rischio di esaurimento ovarico precoce.

L'amenorrea conseguente ai trattamenti può non essere permanente, ma risolversi nel tempo quando il danno ovarico non è irreversibile. Ciò è stato dimostrato dall'insorgenza di gravidanze in pazienti che presentavano amenorrea e sintomi della menopausa dopo radio e chemioterapia (Horning, 1981). Anche in questo caso gioca un ruolo preponderante l'età della paziente al momento della terapia.

Questi risultati sono stati confermati anche da studi più recenti in cui le pazienti che conservano la funzionalità ovarica dopo terapie antineoplastiche risultano essere significativamente più giovani rispetto a quelle che sono andate incontro a menopausa precoce: 27.4 ± 8.3 anni Vs 34.7 ± 8 anni (Nicosia,1985; Marcello 1990).



## 2. EFFETTI DEI CHEMIOTERAPICI SULLE GONADI

Il razionale dell'utilizzo dei chemioterapici nella cura dei tumori, è la loro capacità di indurre danno nelle cellule in attiva replicazione. Tali farmaci danneggiano però anche le altre cellule dell'organismo dotate di elevato turn-over come le cellule gonadiche. I vari chemioterapici hanno tossicità diversa (Gradishar, 1989; Linee guida AIOM, 2016) (tabella 1)

***Tabella 1. Rischio stimato di amenorrea persistente in relazione all'utilizzo dei singoli agenti chemioterapici o di diverse associazioni in pazienti di età diverse (AIOM, 2016).***

| **Tabella 1.** | |
|---|---|
| Grado del rischio | Trattamento |
| Rischio elevato (>80%) | - Trapianto di cellule staminali emopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano<br>- Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie<br>- CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età> 40 anni |
| Rischio intermedio | - CMF, CAF, CEF per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni<br>- AC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni<br>- AC o EC: taxani |
| Rischio basso (<20%) | - ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)<br>- CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone)<br>- CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone)<br>- AML (antraci cline/citara bina)<br>- ALL (polichemioterapia)<br>- CMF, CAF, CEF, 6 cicli di una donna con età < 30 anni<br>- AC 4 cicli in una donna di età < 40 anni |
| Rischio molto basso o assente | - vincristina<br>- metotrexate<br>- fluorouracile |
| Rischio sconosciuto | - taxani<br>- oxaliplatino<br>- irinotecan<br>- anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)<br>- inibitori della tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib) |

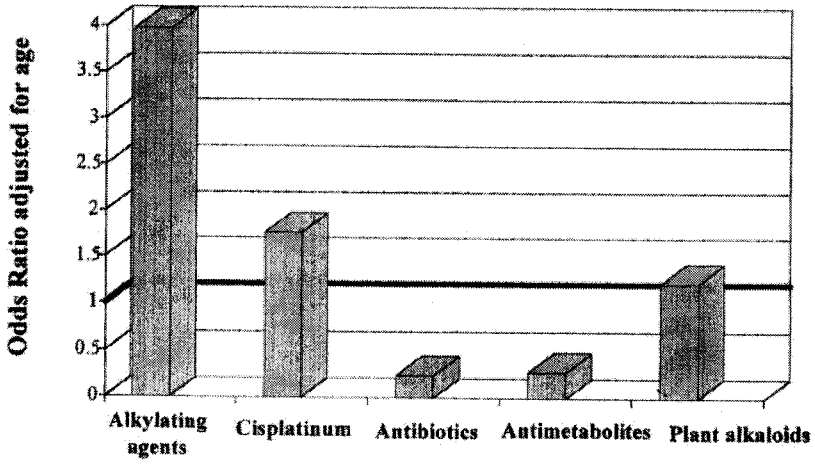
Gli agenti alchilanti accelerano la comparsa della menopausa soprattutto fra le pazienti in età riproduttiva avanzata. Numerosi studi hanno confermato che circa il 50% di donne trattate con mostarda azotata, vincristina, procarbazina e prednisone (MOPP) o con MOPP e radioterapia vanno incontro ad amenorrea (Horning, 1981). In uno studio di Schilsky del 1981 è stato eseguito un follow up di circa 9 anni su 27 pazienti sottoposte a MOPP (associata o meno a radioterapia). Il 46% delle pazienti sviluppò amenorrea permanente e di queste l'89% aveva un'età superiore a 25 anni. L'80% delle pazienti con età inferiore a 25 anni continuò a mestruare regolarmente. Sette (53,7%) delle 13 donne che continuarono a mestruare regolarmente ebbero 12 gravidanze. In due delle 14 pazienti che svilupparono amenorrea negli anni successivi alla terapia si instaurarono tre gravidanze prima che comparisse il fallimento ovarico precoce.

I 13 bambini nati non presentavano anomalie. In uno studio di Viviani (1985) è emerso che l'associazione Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Decarbazina (ABVD), nel trattamento del linfoma di Hodgkin, è efficace quanto la MOPP, ma molto meno tossica per l'ovaio.

Meirow (Meirow, 2000) ha messo a confronto il rischio di fallimento ovarico precoce in funzione del tipo di chemioterapico utilizzato, suddividendo i farmaci utilizzati in cinque categorie: Agenti Alchilanti, Cis-Platino, Alcaloidi della vinca, Antibiotici, Antimetaboliti. L'incidenza di esaurimento ovarico precoce è risultata significativamente correlata al tipo di farmaco utilizzato Il tasso complessivo di esaurimento ovarico nelle 168 pazienti trattate è risultato del 34% (odds ratio 1). (Figura 1).



*Figura 1. Rischio relativo di esaurimento ovarico precoce in relazione al tipo di chemioterapico utilizzato (Meirow, 2000).*



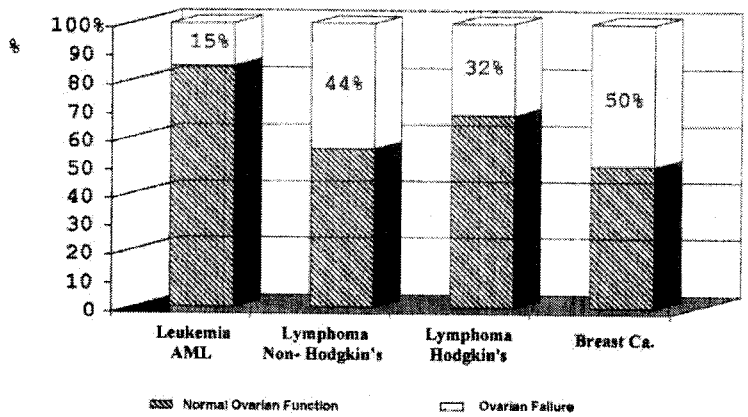

Il rischio più elevato di esaurimento ovarico precoce è associato dall'utilizzo di agenti alchilanti (ciclofosfamide).

Tali farmaci hanno come target le cellule della granulosa. Il loro danneggiamento causa la deplezione follicolare che si osserva nelle ovaia delle pazienti ed è alla base dell'esaurimento ovarico precoce (Ataya,1989).

Un'altra variabile che sembra influenzare il tasso di incidenza di amenorrea dopo chemioterapia è il tipo di neoplasia maligna.

Solamente il 14.9% delle pazienti con Leucemia linfocitica acuta (AML) perde la propria funzione ovarica, mentre il 44.4%, 31.9%, ed il 50% delle pazienti affette rispettivamente da LNH (Linfoma non Hodgking), LH (Linfoma di Hodgking), BC (Breast Cancer) è andata incontro a fallimento ovarico dopo trattamento antineoplastico (figura 2).

*Figura 2. Incidenza di fallimento ovarico dopo chemioterapia sulla base della diversa patologia neoplastica di base (Meirow, 2000).*




In realtà, queste differenze non sono da attribuire alla specifica neoplasia, ma piuttosto al tipo di protocollo chemioterapico utilizzato. Gli agenti alchilanti, così come pure la terapia sovramassimale (chemio e radioterapia associate a dosi molto elevate) impiegata per il trapianto del midollo osseo (Leiper,1987; Sanders,1983; Meirow, 2000) sono risultati associati ad un'alta incidenza di POF.

Horning (1981) ha condotto uno studio volto a valutare la funzionalità ovarica in pazienti sottoposte a chemioterapia (MOPP) e/o radioterapia. Delle 103 pazienti di età compresa tra i 13 e i 40 anni, 32 (31%) sono andate incontro ad amenorrea. La massima incidenza di amenorrea è

stata riscontrata nel gruppo di pazienti che era stato sottoposto a radio e chemio-terapia associate (52%).

Al contrario, in uno studio di Lacher e Toner (1986) è emerso che il 94% delle pazienti sottoposte a radioterapia e chemioterapia con Tiotepa, Vinblastina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone (TVPP) hanno continuato a mestruare durante e dopo la terapia. Il risultato riportato in quest'ultimo studio è stato confermato in un lavoro retrospettivo del Centro di PMA del Policlinico Sant'Orsola Malpighi, condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. 92 pazienti affette da Osteacroma e sottoposte a chemioterapia sono state incluse nello studio. 24 erano state sottoposte a chemioterapia in età prepubere e 68 in età fertile. Il 69% delle pazienti in età postpuberale andò incontro ad amenorrea durante il trattamento, ma solo in 2 pazienti (di 39 e 43 anni) risultò permanente. Dopo la chemioterapia il 28% delle pazienti presentava cicli irregolari (Longhi e Porcu, 2000) (tabella 2) (figura 3, figura 4). Un altro aspetto emerso dallo studio è il ritardo della comparsa di telarca, pubarca e menarca nelle pazienti che sono state sottoposte a terapia antineoplastica prima della pubertà.

***Tabella 2. Cicli mestruali pre e post-chemioterapia (Longhi, Porcu, 2000)***

**Menstrual Activity Before and After Chemotherapy**

**24 Prepuberal Patients**

| | |
|---|---|
| Median age at chemotherapy: 10.5 years | Mean age at menarche: 13 years (11–16 yrs) |
| Menstrual activity after chemotherapy (24 patients) | 16 regular<br>8 irregular |

**68 Postpuberal Patients**

| Menstrual activity before chemotherapy | Menstrual activity after chemotherapy |
|---|---|
| 53/68 regular | 44 regular<br>7 irregular<br>2 menopause |
| 15/68 irregular | 5 regular<br>10 irregular |

***Figura 3. Amenorrea in relazione all'età nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).***

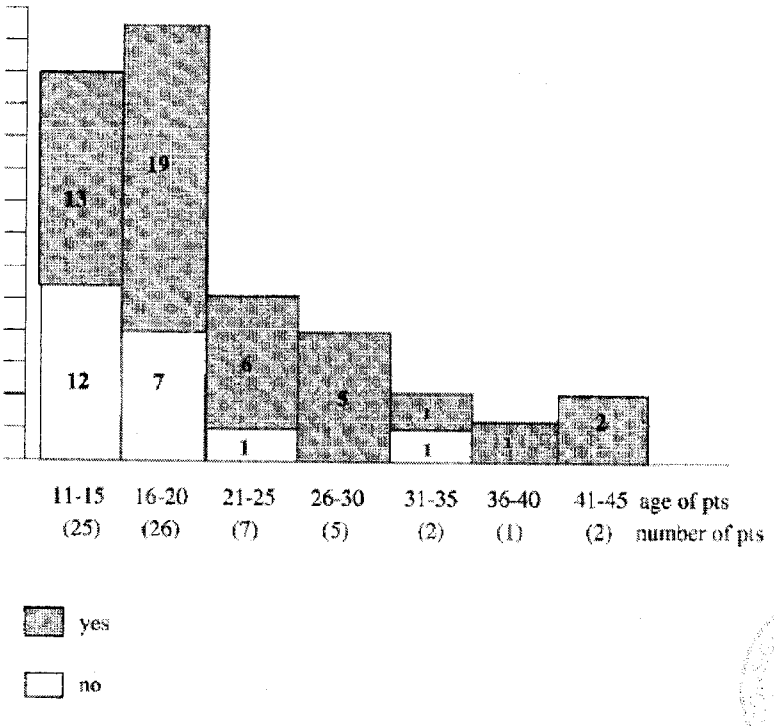
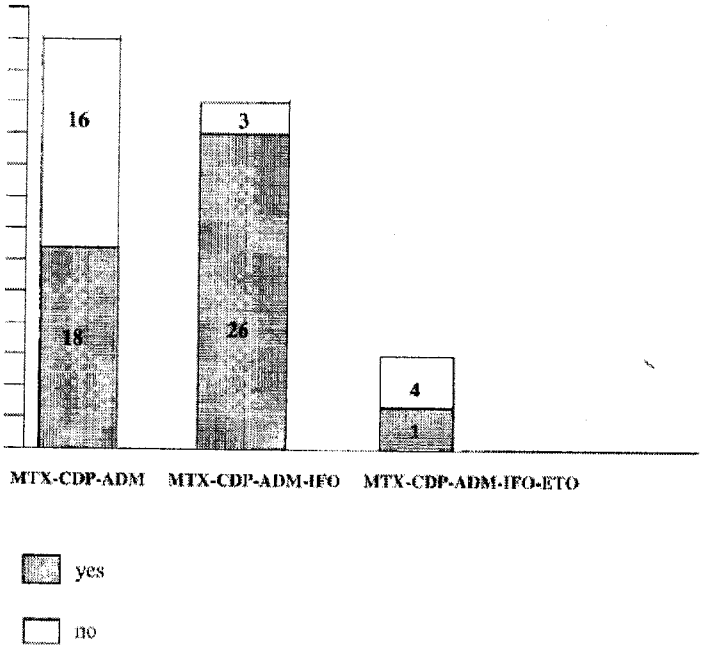


*Figura 4. Amenorrea in relazione al tipo di chemioterapia nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).*




8

## 3. EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SULLE GONADI

Le radiazioni hanno un effetto dannoso sulle gonadi a qualunque età e l'intensità del danno dipende dalla dose, dal tempo di esposizione e dallo stadio di sviluppo delle cellule germinali (Baker,1971; Mandl,1964).

Gli ovociti presentano la loro massima resistenza alle radiazioni quando si trovano bloccati in profase della prima divisione meiotica (Baker, 1971), quindi il danno è correlato all'età e al patrimonio follicolare al momento della terapia (Ash, 1980). A dosi di 150 RAD le pazienti di età inferiore ai 30 anni non subiscono danni apparenti, mentre le pazienti di età superiore ai 40 anni sono già a rischio di menopausa indotta. Tra 250-500 RAD le pazienti di tutte le età presentano disturbi mestruali e il 60% di quelle al di sopra dei 40 anni diventano sterili. Tra i 500-800 RAD il 70% di tutte le pazienti perde la funzionalità ovarica e infine, al di sopra degli 800 RAD tutte le pazienti diventano permanentemente sterili (Ash,1980).

Janson (Janson,1981) ha valutato i livelli di FSH, LH ed estradiolo in pazienti sottoposte a radioterapia per carcinoma della cervice. I prelievi sono effettuati prima della terapia, e dopo 2, 4, 8 settimane dal termine del trattamento. I valori di FSH e LH sono progressivamente aumentati nel tempo, al contrario l'estradiolo è diminuito a conferma di un progressivo esaurimento ovarico (Janson,1981).

Le pazienti che riprendono a mestruare dopo la radioterapia possono comunque andare incontro ad una menopausa precoce, come risultato della deplezione follicolare causata dai chemioterapici e dalla radioterapia. Solo un prolungato follow-up di tali pazienti potrà confermare o smentire questa ipotesi.

In sintesi, diversi fattori influenzano il rischio di infertilità iatrogena: classe, dose e posologia del farmaco impiegato nella chemioterapia, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento in caso di radioterapia, età della paziente. Il maggior rischio di infertilità iatrogena è legato all'utilizzo di agenti alchilanti, mentre un rischio basso è correlato a metotrexate, fluoro uracile, vincristina, vinblastina, bleomicina. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi. Per quanto riguarda la radioterapia, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una disfunzione ovarica permanente, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne di età inferiore ai 26 anni. La corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre l'incidenza di tale effetto (counselling riproduttivo) andrebbe proposto alle giovani pazienti oncologiche subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica. Il counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione.



## 4. GRAVIDANZE IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A CHEMIO E RADIOTERAPIA

La gravidanza in pazienti sopravvissute ad una patologia neoplastica solleva due problematiche principali: i possibili effetti dannosi dei pregressi trattamenti antitumorali sulla gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa, particolarmente nel caso di neoplasie ormono-sensibili.

I dati relativi all'andamento della gravidanza e agli "outcomes" fetali in pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia o trattamenti endocrini per il carcinoma della mammella, sono complessivamente rassicuranti. La maggior parte dei dati disponibili provengono da donne trattate per tumore della mammella. Non è stato rilevato un incremento del tasso di anomalie genetiche o malformazioni congenite nei nati (Olson, 2005; Leunens, 2008) ma alcuni studi riportano un rischio aumentato di abortività, complicanze del parto, taglio cesareo, parto prematuro (<32 settimane) e basso peso alla nascita (<1500 gr) (Langagergaard, 2006; Dalberg, 2006). E' quindi consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente sottoposte a trattamenti antineoplastici, rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale.

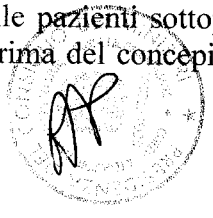
Un recente studio di coorte danese ha esaminato 1037 gravidanze ottenute in 472 pazienti oncologici precedentemente trattati con radioterapia e/o chemioterapia. Non è stata evidenziata alcuna associazione statisticamente significativa tra le malattie genetiche registrate nei nati e i trattamenti antiproliferativi subiti (Winther, 2012).

Per quanto concerne l'effetto della gravidanza sulla patologia tumorale di base, in particolare in caso di tumori ormonosensibili (in età premenopausale circa il 60% dei tumori mammari esprime i recettori ormonali), tutti i dati attualmente disponibili dimostrano che la gravidanza non peggiora la prognosi delle pazienti ma può, al contrario, rappresentare un elemento protettivo.

I dati di una meta analisi condotta su 14 studi e 1.244 donne segnalano una riduzione del 41% del rischio di morte in pazienti che hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di carcinoma mammario (HR = 0.59, IC 95% 0.50-0.70) (Azim, 2011). Un ulteriore studio multicentrico retrospettivo di coorte ha valutato l'effetto prognostico della gravidanza dopo carcinoma mammario sulla base dello stato recettoriale estrogenico: sia in presenza di positività dei recettori estrogenici che in loro assenza, il rischio di recidiva della patologia neoplastica non è risultato influenzato in maniera positiva dalla gravidanza (Azim, 2013).

Le evidenze scientifiche suggeriscono, quindi, che non esiste una controindicazione reale alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma della mammella. Ciononostante, è necessario eseguire una valutazione approfondita delle condizioni cliniche della paziente, sulla base del rischio individuale di recidiva, prima della ricerca della gravidanza. Inoltre la paziente dovrebbe essere informata esaurientemente riguardo alla possibilità di recidiva della malattia anche a molti anni di distanza dalla prima diagnosi (Cardoso, 2012). L'intervallo di tempo ideale tra il termine dei trattamenti antiblastici e il concepimento non è ancora stato definito in maniera univoca. E' consuetudine diffusa, pur in assenza di evidenze scientifiche comprovanti, suggerire un tempo di attesa di almeno due anni (Litton, 2012): non vi è però un razionale biologico nella scelta di un intervallo di tempo standard. Sembra più ragionevole, nella pratica clinica, tener conto dell'ampia variabilità della casistica e della possibilità di suggerire tempi diversi di attesa, in rapporto alla prognosi della malattia e all'età della paziente. E' necessario considerare e informare la paziente sui potenziali rischi correlati ad una interruzione prematura del trattamento antineoplastico (in particolare, del tamoxifene) che devono essere rapportati e bilanciati con il rischio di infertilità associato all'età e agli effetti iatrogeni del trattamento. Ad oggi, è comunque consigliabile completare la terapia endocrina dopo la gravidanza (Lambertini, 2016).

Una recente revisione della letteratura (Lawrence, 2011) suggerisce, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, un periodo "di sicurezza" minimo di 6 mesi prima del concepimento.



Le raccomandazioni della "European Society of Breast Cancer Specialists" concordano sostanzialmente su questo intervallo (Cardoso, 2012). Nonostante non sussistano reali controindicazioni alla gravidanza, la quota di pazienti che ha almeno una gravidanza a termine dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo l'8% delle donne che ha un'età inferiore a 35 anni alla diagnosi. Questo dato può essere parzialmente spiegato dalla riduzione della fertilità associata ai trattamenti antineoplastici. Le donne lungo sopravviventi dopo chemioterapia o radioterapia presentano, inoltre, risultati peggiori in termini di risposta alla terapia ormonale e di "outcomes" gravidici, quando sottoposte a trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita (Barton, 2012).



## 5. METODICHE DI TUTELA DELLA FERTILITÀ

Le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi nella donna includono (fig. 5):

- Soppressione ovarica con analoghi/antagonisti del GnRh
- Trasposizione ovarica
- Schermatura gonadica durante radioterapia
- Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio, utero)
- Crioconservazione dei gameti
- Crioconservazione del tessuto gonadico femminile

Le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi nell'uomo includono:

- Crioconservazione del seme
- Crioconservazione del tessuto testicolare
- Soppressione testicolare con analoghi del GnRH

***Figura 5. Strategie di preservazione della fertilità nella donna (AIOM, 2016)***

| TECNICA | DEFINIZIONE | COMMENTI | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|---|
| Criopreservazione degli ovociti (St) | Raccolta e congelamento degli ovociti non fecondati per un successivo utilizzo con tecnica ICSI e successivo impianto. | >2000 nascite in coppie infertili.<br>Negli ultimi anni la metodica si è molto diffusa, soprattutto in Italia e i risultati si sono stabilizzati. | -Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica;<br>-procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery). |
| Criopreservazione dell'embrione (St) | Raccolta degli ovociti, fecondazione in vitro e congelamento degli embrioni per un successivo impianto. | Tecnica usata da più tempo e quindi più consolidata.<br>Richiede la presenza di un partner.<br>Vietata in Italia dalla Legge 40/2004. | -Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica;<br>-procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery). |
| Criopreservazione del tessuto ovarico e reimpianto (Sp) | Congelamento del tessuto ovarico e reimpianto dopo il trattamento antiblastico. | Con questa metodica la letteratura riporta la nascita di 90 bambini. | -Procedura chirurgica;<br>-non eseguibile in presenza di rischio di complicazioni;<br>-non eseguibile quando il rischio di interessamento ovarico è importante. |
| Schermatura gonadica durante radioterapia (St) | Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi. | Serie di casi. | -Possibile solo per selezionati campi di irradiazione;<br>-è necessaria una certa competenza per assicurare che la schermatura non aumenti la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi. |



| | | | |
|---|---|---|---|
| Trasposizione ovarica (ooforopessi) (St) | Riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione. | Conservazione della funzione endocrina ovarica pari circa al 70%. Sono riportate gravidanze spontanee. | -Procedura chirurgica -la trasposizione dovrebbe essere fatta solo prima della radioterapia per prevenire il ritorno delle ovaie nella loro posizione originaria; -può richiedere il riposizionamento chirurgico e l'utilizzo di tecniche di riproduzione in vitro. |
| Chirurgia ginecologica conservativa (St e Sp) | Chirurgia che sia il più conservativa possibile. | Ampia serie di casi. | -Procedura chirurgica; -possibile solo negli stadi precoci di malattia; -competenze non disponibili in tutti i centri. |
| Soppressione ovarica con LHRH analoghi o antagonisti (St e Sp) | Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto ovarico durante chemioterapia. | Studi clinici di fase III disponibili con risultati promettenti, in particolare nelle pazienti con carcinoma mammario. | -La terapia viene effettuata prima e durante la chemioterapia; -metodo semplice e più economico; -potenziale preservazione non solo della fertilità ma dell'intera funzione ovarica. |

Le tecniche di crioconservazione che si sono dimostrate efficienti e sicure, rappresentando una opzione concreta per le pazienti, sono la crioconservazione degli embrioni e la crioconservazione degli ovociti maturi. La crioconservazione del tessuto ovarico o dell'intero ovaio e la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro sono considerate ancora tecniche sperimentali.

Sia la crioconservazione degli embrioni che la crioconservazione degli ovociti richiedono un tempo tecnico preliminare necessario per l'induzione della superovulazione, pertanto è necessario informare la paziente tempestivamente su queste possibilità e valutare collegialmente, caso per caso, la tecnica appropriata per ciascuna paziente.

In particolare la crioconservazione degli ovociti non è più considerata una tecnica sperimentale dal Gennaio 2013 (Practice Committeee of ASRM, 2013) e rappresenta, quindi, la tecnica di scelta in pazienti adolescenti, senza un partner e in situazioni legislative, come quella Italiana, in cui la crioconservazione degli embrioni è vietata (Porcu, 2004; Porcu, 2008). La crioconservazione degli ovociti consente, inoltre, di superare le problematiche di ordine etico e logistico legate al congelamento degli embrioni. E' indicata in quelle pazienti che possono dilazionare l'inizio della terapia antineoplastica di almeno 15 giorni e che hanno una riserva ovarica adeguata. Le nascite da ovociti crioconservati in pazienti affette da patologie oncologiche dimostrano la concretezza di questa opzione ma, ad oggi, sono un numero esiguo (8 riportate in letteratura) (Yang, 2007; Porcu, 2008a; Sanchez Serrano, 2010) (tabella 6).

Lo specialista oncologo deve possedere le competenze che gli permettano di stimare il rischio di infertilità per ciascun trattamento e valutare quando tale rischio risulti sufficientemente elevato da dover ricorrere alla conservazione dei gameti prima dell'inizio delle terapie. In quest'ultimo caso, è indispensabile offrire ai pazienti un percorso privilegiato e rapido per la crioconservazione degli spermatozoi o degli ovociti/tessuto ovarico, stabilendo una rete con centri di medicina della riproduzione oppure organizzando un servizio di crioconservazione dei gameti collegato al servizio oncologico stesso. Risulta quindi fondamentale che lo specialista oncologo stabilisca una comunicazione efficace con lo specialista in medicina della riproduzione

per la definizione delle strategie di preservazione della fertilità e per la tempistica delle terapie oncologiche.

Come stabilito dalle linee guida dell'ASCO e dell'ASRM, il counselling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva. Già durante i primi accertamenti oncologici, è indicato eseguire un profilo ormonale di base e un dosaggio di AMH a tutte le pazienti in età riproduttiva che devono sottoporsi a trattamenti potenzialmente gonadotossici sia per poter effettuare un più accurato counselling riproduttivo sia per valutare l'effetto della terapia sulla successiva fertilità.

Il counselling riproduttivo va eseguito da un medico che abbia adeguate competenze oncologiche e di medicina della riproduzione. Il counselling richiede comunque un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione. Durante il counselling va indagato l'interesse del paziente ad una futura gravidanza, maternità o paternità. Va dunque stimato il rischio di infertilità del trattamento proposto e la prognosi oncologica. Se il paziente è interessato e ne ha l'indicazione, vanno illustrate le diverse metodiche di preservazione dei gameti o di riduzione della tossicità gonadica a disposizione (AIOM, 2016).

La crioconservazione del seme è oggi una metodica ben consolidata e viene proposta nel 95% dei pazienti in età fertile di sesso maschile; al contrario le tecniche di tutela della fertilità femminile vengono proposte in una percentuale di donne variabile dal 2 al 65% (Lambertini, 2016).

### *5.1 Trasposizione ovarica*

La trasposizione ovarica consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione e può essere offerta alle pazienti chè devono essere sottoposte a irradiazione pelvica. I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica nelle pazienti adulte sono il tumore della cervice e del retto, pertanto nella maggior parte dei casi le ovaie devono esser spostate lateralmente e in alto. La procedura può essere effettuata per via laparoscopica se una laparotomia non è necessaria per il trattamento primario della neoplasia.

Il tasso di successo di questa tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale, varia dal 33% al 91% nelle varie casistiche. I principali motivi del fallimento di questa tecnica sono rappresentati dalla possibile dispersione di radiazioni al tessuto gonadico e da una possibile alterazione della perfusione ovarica; inoltre, parametri importanti sono rappresentati dalla dose totale di radiazioni somministrate e dalla quota di esse effettivamente ricevute dall'ovaio (Haie-Meder, 1993). Anche l'età della paziente influenza il successo della metodica: non è indicato eseguire la trasposizione ovarica dopo i 38 anni.

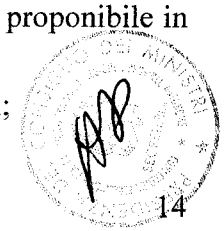
### *5.2 Schermatura gonadica durante radioterapia*

Le ovaie vengono spostate chirurgicamente il più lontano possibile dal campo di irradiazione nel caso in cui la paziente sia candidata a radioterapia pelvica.

### *5.3 Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici.*

Una terapia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio e endometrio), è proponibile in casi selezionati a buona prognosi solo nelle seguenti circostanze (Tabella 10):

- Possibilità di eseguire una accurata e completa stadiazione e selezione dei casi;



- Pazienti in età riproduttiva desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili a uno stretto follow-up;
- Centri oncologici con esperienza e protocolli di follow-up adeguati.

***Tabella 10.Indicazioni alla chirurgia conservativa (AIOM, 2016)***

| TUMORE | ISTOTIPO | STADIO | ALTRI PARAMETRI | INTERVENTO | DATI DISPONIBILI |
|---|---|---|---|---|---|
| CERVICE | Carcinoma squamoso o adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso | IA1 | -invasione stromale < 3 mm;<br>-spazi linfovascolari non coinvolti;<br>-margini negativi;<br>-curettage negativo. | Conizzazione | Ampia e dettagliata |
| | | -IA1 con LVSI<br>-IA2-IB1 (<2cm) | -diametro < 2 cm;<br>-invasione stromale < 10 mm;<br>-diametri superficie maggiori con invasione minore e LVSI negativo | Trachelectomia radicale | ≥ 900 casi |
| | | | | Chemioconizzazione | 21 casi |
| | | | | Trachelectomia semplice | 15 casi |
| OVAIO BORDERLINE | Borderline | Tutti gli stadi | -impianti non invasivi completamente resecabili;<br>-parte di ovaio sano. | Tumorectomia o salpingo-ovariectomia monolaterale | Ampie casistiche |
| OVAIO INVASIVO | Tumori non epiteliali | Tutti gli stadi | Monolaterale | Ovariectomia monolaterale + staging | |
| | Tumori epiteliali | Ia | G1 (G2) | Salpingoovariectomia monolaterale + staging | 783 casi |
| | | Ic | Interessamento ovarico unilaterale e istologia favorevole G1 | Salpingoovariectomia monolaterale + staging + trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino | |
| ENDOMETRIO | Tipo 1 ben differenziato | Assenza di invasione miometriale.<br>Assenza di lesioni ovariche.<br>Assenza di coinvolgimento linfovascolare nel campione del curettage. | Recettori positivi per estrogeni e progesterone all'immunoistochimica | Elevati dosaggi di progesterone (+ resezione isteroscopica di lesioni focali) | ≥ 400 casi |

LVSI: invasione spazi linfovascolari

### *5.4 Crioconservazione degli ovociti*

In tutto il mondo vi è un crescente interesse per la crioconservazione degli ovociti come opzione per preservare la fertilità. L'American Society of Clinical Oncology e la American Society of Reproductive Medicine hanno pubblicato linee guida che raccomandano un adeguato counselling delle pazienti rispetto al potenziale effetto detrimente del trattamento antineoplastico sulla fertilità e alle possibili opzioni di tutela la fertilità (Lee, 2006; Practice Committee of ASRM, 2013).

La crioconservazione degli ovociti rappresenta oggi una opzione reale per la tutela della fertilità, in particolare nelle pazienti oncologiche, come è stato ampiamente documentato da numerosi studi riguardanti la sicurezza e l'efficienza della tecnica (Noyes Porcu Borini, 2009; Wennerholm, 2009; Noyes, 2010; Borini, 2010; Rienzi, 2010; Cobo, 2013; Goldman, 2013; Levi Setti, 2014; Cobo, 2014).

Sulla base di questi dati, le Linee guida ASCO aggiornate (Loren, 2013) rimuovono il carattere di sperimentalità della crioconservazione degli ovociti e raccomandano l'uso estensivo di questa tecnica nelle pazienti oncologiche.

Le problematiche legate alla crioconservazione degli ovociti sono il ritardo di circa 2 -3 settimane dell'inizio della terapia antineoplastica ed il possibile impatto negativo della terapia con gonadotropine nelle pazienti con tumori ormono- sensibili.

Per alcune neoplasie l'inizio dei trattamenti antineoplastici non può essere posticipato di due- tre settimane ed a queste pazienti il congelamento degli ovociti non va proposto.

Negli ultimi anni è stato proposto l'utilizzo di protocolli di stimolazione ormonale d'emergenza ("random-start protocols") che consentono di iniziare la stimolazione in qualsiasi momento del ciclo mestruale. I dati preliminari sono promettenti in termini di ovociti maturi recuperati. L'utilizzo di questi protocolli consente di ridurre al minimo i tempi della stimolazione ormonale e di iniziare in tempi brevi la terapia antineoplastica. (Michaan, 2010; Bedoschi, 2010).

Migliori risultati in termini di recupero ovocitario sono stati dimostrati con l'esecuzione di due cicli consecutivi di stimolazione ovarica; questa possibilità tuttavia richiede tempi maggior non sempre compatibili con le terapie oncologiche ( Turan, 2013).

Nei tumori ormono-sensibili la stimolazione ormonale viene eseguita con le gonadotropine e con gli inibitori delle aromatasi (letrozolo) al fine di mantenere i livelli di estrogeni circolanti sovrapponibili a quelli che si riscontrano in un normale ciclo ovulatorio.

La crioconservazione degli ovociti nelle pazienti affette da patologie neoplastiche è stata riportata per la prima volta nel 2004 (Porcu, 2004). In queste 18 giovani pazienti (età media 19 anni), la stimolazione ovarica è risultata molto efficace, con il recupero e la crioconservazione di una media di quindici ovociti per paziente, che consentono potenzialmente l'effettuazione di due trasferimenti di embrioni in media, dopo la guarigione (tabella 3).

***Tabella 3. Crioconservazione degli ovociti in pazienti candidate a terapie antineoplastiche (Porcu, 2004).***

| Pazienti | Patologia | Età | Giorni di stimolazione | Estradiolo | FSH utilizzato | Ovociti crioconservati |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | CML | 26 | 12 | 450 | 33 | 22 |
| 2 | CML | 27 | 9 | 1200 | 30 | 16 |
| 3 | Craniopharyngiomas | 14 | 8 | 750 | 28 | 18 |
| 4 | Medulloblastoma | 15 | 13 | 630 | 36 | 25 |
| 5 | Myelofibrosis idiopatic | 18 | 12 | 2820 | 31 | 28 |
| 6 | Essential thrombocytosis | 22 | 11 | 1150 | 38 | 17 |
| 7 | Hodgkin's disease | 17 | 12 | 950 | 36 | 21 |
| 8 | CML | 24 | 10 | 820 | 29 | 12 |
| 9 | Multiple sclerosis | 27 | 10 | 350 | 34 | 17 |
| 10 | CML | 21 | 9 | 630 | 32 | 12 |
| 11 | Ewing's sarcoma | 16 | 11 | 820 | 33 | 6 |
| 12 | Wilms'tumor | 19 | 13 | 615 | 39 | 15 |
| 13 | CML | 14 | 11 | 840 | 37 | 19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **14** | **Hodgkin's disease** | 15 | 11 | 1230 | 34 | 11 |
| **15** | **CML** | 24 | 14 | 780 | 42 | 12 |
| **16** | **Ewing's sarcoma** | 18 | 13 | 1200 | 38 | 7 |
| **17** | **Hodgkin's disease** | 23 | 9 | 1900 | 28 | 9 |
| **18** | **CML** | 17 | 12 | 480 | 36 | 12 |
| | **Mean ± S.D.** | 19 ± 4 | 11 ± 2 | 978 ± 558 | 34 ± 4 | 15 ± 6 |

Dati pubblicati successivi su 50 pazienti (età media 31 anni) hanno presentato tassi di successo della crioconservazione degli ovociti comparabili a quelli registrati in donne sane sottoposte a cicli di fecondazione extracorporea (19 ovociti, di cui 15 maturi recuperati in media per paziente) (Noyes, 2010, 2011).

Studi successivi non confermano, però, questo dato, evidenziando una scarsa risposta alla induzione della superovulazione in pazienti affette da patologie neoplastiche rispetto alle pazienti infertili. Una metanalisi di 7 studi (Friedler, 2012) analizza i risultati della stimolazione ormonale in 227 pazienti oncologiche, confrontandoli con 1258 cicli effettuati per sterilità tubarica o maschile. Le caratteristiche delle pazienti e le patologie neoplastiche sono riportate nella tabella sottostante (tabella 4)

***Tabella 4. Età delle pazienti, tipo di neoplasia e indicazione alla fecondazione in vitro (Friedler, 2012).***

Patients' age and malignancies, and indication for in vitro fertilization in the controls.

| Study | No. of patients: Study (N = 218) | No. of patients: Control (N = 1,53) | Age (mean ± SD): Study | Age (mean ± SD): Control | Breast cancer | Lymphoma | Leukemia | Gynecologic cancer: Ovarian | Gynecologic cancer: Uterine | Gynecologic cancer: Cervix | Other malignancies* | Indication for IVF/ICSI in controls: Male factor | Indication for IVF/ICSI in controls: Tubal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poi et al., 1998 (24) | 5 | 12 | 31 ± 2 | 32 ± | | | | | | 3 | 2 | | 12 |
| Oktay et al., 2006 (28) | 47 | 55 | 36 ± 3.6 | 35 ± 3.9 | 47 | | | | | | | | 56 |
| Knopman et al., 2009 (34) | 28 | 35 | 34 ± 5.1 | 32 ± 5 | 10 | 4 | 1 | 4 | 4 | 1 | 1 | 35 | |
| Kim et al., 2010 (35) | 28 | 57 | 31 ± 5.3 | 31 ± 4.6 | 11 | 4 | 3 | 1 | | | 3 | 57 | y |
| Quintero et al., 2010 (36) | 50 | 50 | 32 ± 5 | 32 ± 5 | 28 | 17 | 2 | | | | 1 | 50 | |
| Michaan et al., 2010 (37) | 22 | 22 | 27 ± 3 | 34 ± 4.2 | 12 | | 2 | | | | 3 | | 22 |
| Robertson et al. 2011 (33) | 58 | 921 | 34 ± 5 | 35 ± 4 | 16 | 3 | 5 | 3 | 1 | | 11 | 921 | |

* Comprises colon, lung, thymoma, multiple myeloma, colon, Ewing sarcoma, brain, osteosarcoma, pseudomyxoma peritonei, and focal proliferative glomerulonephritis.

Friedler. Ovarian response in women with malignancy. Fertil Steri 2012.

Il numero di ovociti recuperati nelle pazienti oncologiche è risultato significativamente piu' basso rispetto al gruppo di controllo (9 vs 10.8, p=0.002). Non sono state riscontrate, al contrario, differenze significative nei tassi di fertilizzazione e nel numero medio di embrioni 2 PN formati. Questi dati riguardano un numero limitato di pazienti e non ci danno informazioni esaustive sull'efficienza clinica della induzione della superovulazione con congelamento. Oktay ha anche riportato un'associazione tra lo stato di portatore di BRCA1 e una scarsa risposta alla terapia (Oktay, 2010).

La casistica più ampia pubblicata sulla crioconservazione degli ovociti per la tutela della fertilità nelle pazienti oncologiche è quella della clinica spagnola di Riproduzione Assistita IVI. Garcia Velasco et al (Garcia Velasco, 2013) hanno pubblicato i dati relativi a 355 cicli di induzione della superovulazione con gonadotropine, finalizzati al congelamento ovocitario in 340 pazienti affette da patologie neoplastiche. Il 67% delle pazienti era affetta da carcinoma mammario, l'11% da linfoma di Hodgkin, il 5% da linfoma non-Hodgkin e il 3.5 % da neoplasie gastrointestinali.

La durata media della stimolazione ormonale in queste pazienti è risultata di 9.5 +/- 5.9 giorni, con il recupero di 11.8 +/- 8 ovociti in media per paziente e il congelamento di 8.5+/- 6.4 ovociti per paziente (tabella 5).

***Tabella 5. Caratteristiche demografiche e caratteristiche della stimolazione ormonale nelle pazienti non-oncologiche e oncologiche sottoposte a congelamento degli ovociti (Garcia Velasco, 2013)***

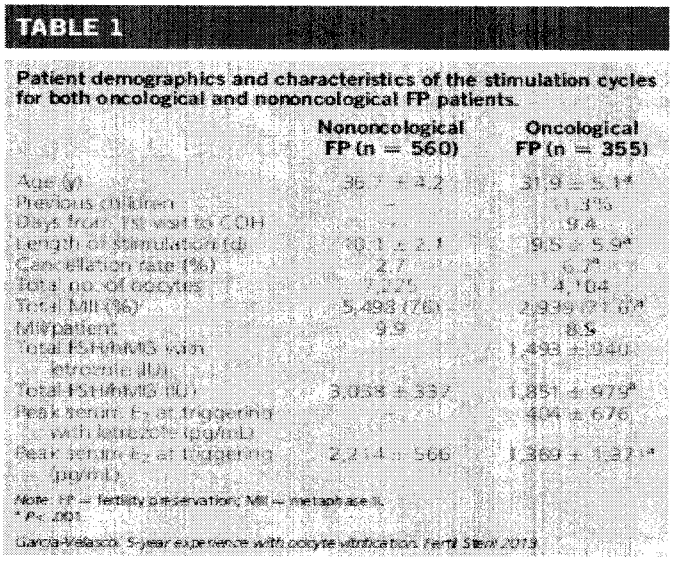


**TABLE 1**

**Patient demographics and characteristics of the stimulation cycles for both oncological and nononcological FP patients.**

| | Nononcological FP (n = 560) | Oncological FP (n = 355) |
|---|---|---|
| Age (y) | 36.7 ± 4.2 | 31.9 ± 5.1* |
| Previous children | – | 1.1% |
| Days from 1st visit to COH | – | 9.4 |
| Length of stimulation (d) | 10.1 ± 2.1 | 9.5 ± 5.9* |
| Cancellation rate (%) | 2.7 | 6.7 |
| Total no. of oocytes | 22.1 | 4.104 |
| Total MII (%) | 5,493 (76) | 2,939 (71.6)* |
| MII/patient | 9.9 | 8.5 |
| Total FSH/MII ratio | | 1,493 ± 940 |
| Total FSH/MII (IU) | 3,053 ± 557 | 1,851 ± 975* |
| Peak serum $E_2$ at triggering with letrozole (pg/mL) | | 404 ± 676 |
| Peak serum $E_2$ at triggering (pg/mL) | 2,214 ± 566 | 1,369 ± 1,221* |

Note: FP = fertility preservation; MII = metaphase II.
* $P<.001$.

García-Velasco. 5-year experience with oocyte vitrification. Fertil Steril 2013

Quattro di queste pazienti sono tornate dopo la remissione dalla patologia di base, per lo ottenere la gravidanza tramite lo scongelamento degli ovociti. 2 gravidanze sono state ottenute rispettivamente in una paziente con adenocarcinoma endometriale e in una paziente affetta da linfoma non-Hodgkin. Nel primo caso la gravidanza si è arrestata spontaneamente alla 6^ settimana, mentre nel secondo caso la gravidanza si è conclusa con la nascita di un bambino sano di 3440 gr. Questa ampia casistica conferma i buoni risultati della stimolazione ormonale registrati nelle pazienti oncologiche, che appaiono sovrapponibili a quelli ottenuti in cicli di congelamento per ragioni non-mediche. Gli autori sottolineano, inoltre, la concretezza e l'efficienza della crioconservazione degli ovociti quale metodica per la tutela della fertilità nelle pazienti neoplastiche in età fertile.

Gli outcomes positivi della stimolazione ormonale nelle pazienti oncologiche sono stati confermati in uno studio recente della Harvard Medical School, in cui vengono riportati i dati relativi a 17 anni di tutela della fertilità tramite congelamento di ovociti ed embrioni (Cardozo, 2015). 63 pazienti affette da patologie neoplastiche sono state sottoposte a 65 cicli di induzione della superovulazione, seguiti da congelamento degli embrioni (57 casi) o da congelamento degli ovociti (6 casi). Il 65% delle pazienti era affetta da carcinoma mammario, il 13% da una neoplasia ginecologica, l'8% da neoplasie ematologiche, il 3% da cancro del colon, il 3% da sarcoma e l'8% da altre patologie neoplastiche. I risultati della stimolazione ormonale sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da pazienti affette da sterilità tubarica e sono risultati comparabili nei due gruppi, in termini di numero di ovociti recuperati e numero di embrioni ottenuti. 21 pazienti oncologiche (37 %) sono tornate dopo la remissione dalla malattia per cercare una gravidanza tramite lo scongelamento degli embrioni. La percentuale di gravidanza e il tasso cumulativo di nati vivi sono risultati anch'essi sovrapponibili tra le pazienti oncologiche e le pazienti sterili (rispettivamente 37% vs 43% , p= 0.49 e 30 vs 32%, p= 0.85).

L'Unità di tutela della Fertilità dell'Istituto San Raffaele ha pubblicato la sua casistica relativa alle pazienti oncologiche sottoposte ad una metodica di tutela della fertilità tra il 2011 e il 2014. 47 su 96 pazienti (49%) con età media di 27 anni, sono risultate eleggibili per la crioconservazione degli ovociti prima dell'inizio della terapia gonadotossica. 17 (17.7%) erano affette da carcinoma mammario, 10 (10.4%) da sarcoma, 15 (15.6%) da neoplasie ematologiche, 3 (3.1 %) da tumori del sistema nervoso centrale. In queste pazienti sono stati recuperati in media 10 ovociti e congelati 7.5 ovociti dopo stimolazione ovarica (Sigismondi, 2015).

Le principali Società Internazionali di Medicina della Riproduzione, Ginecologia ed Oncologia hanno fatto proprie le evidenze scientifiche sul congelamento degli ovociti nelle pazienti oncologiche, elaborando linee guida in merito.

La "Practice Commission of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology" hanno pubblicato linee guida sulla crioconservazione preventiva degli ovociti ai fini della tutela della fertilità, elaborando la seguente raccomandazione conclusiva (Practice Committee of ASRM, 2013):

- "In patients facing infertility due to chemotherapy or other gonadotoxic therapies, oocyte cryopreservation is recommended with appropriate counseling (Level B)".

Questa raccomandazione è stata recentemente sottoscritta dall'American College of Obstetrcians and Gynecologists che sottolinea l'efficienza e la sicurezza della tecnica di crioconservazione degli ovociti e ne promuove l'applicazione estensiva nella pratica clinica da parte dei medici: "Oocyte cryopreservation, with appropriate counselling, is recommended for patients facing infertility due to chemotherapy or other gonadotoxic terapie".

Anche l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha espresso parere favorevole rispetto al congelamento degli ovociti, quale metodica di tutela della fertilità, in un articolo pubblicato recentemente dal titolo: "Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update" (Loren, 2013). Le raccomandazioni riguardanti le donne in età fertile e le bambine recitano:

1. "Present both embryo and oocyte cryopreservation as established fertility preservation methods"
2. "Use established methods of fertility preservation (semen cryopreservation and oocyte cyropreservation) for postpubertal minor children, with patient assent, if appropriate, and parent or guardian consent"

Nonostante i dati comprovino la sicurezza ed efficacia della tecnica, la crioconservazione degli ovociti per la tutela della fertilità non viene applicata in maniera estensiva e le nascite da crioconservazione di ovociti in pazienti affette da patologie neoplastiche riportate in letteratura sono solamente 8 (Yang, 2007; Porcu, 2008; Sanchez Serrano, 2010; Kim, 2011; Garcia Velasco, 2013; Porcu, 2014; Da Motta, 2014, Alvarez, 2014) (Tabella 6).

*Tabella 6. Nascite da crioconservazione di ovociti in pazienti oncologiche*

| | Yang, 2007 (first birth in gestational carrier) | Porcu. 2008 (first birth in patient with ovarian cancer) | Sànchez-Serrano, 2010 (breast cancer after transplantation of ovarian tissue ) | Porcu, 2011 (first birth in patient with mammalian cancer) | Garcia Velasco, 2013 (one birth in non-Hodgkin lymphoma) | Alves da Motta, (breast cancer) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Patient's age* | 27 | 26 | 38 | 37 | 33 | 36 |
| *Pathology* | Hodgkin's lumphoma | Ovarian borderline cancer | Medullar breast cancer | Breast cancer | Non-Hodgkin lymphoma | Breast cancer |
| *Oocytes retrieved (n°)* | 13 | 7 | 9 | 16 | 4 | 35 |
| *Freezing protocol* | Slow freezing | Slow freezing | Vitrification (after transplantation of ovarian tissue) | Slow freezing | Vitrification | Vitrification |
| *Oocytes criopreserved (n°)* | 12 | 7 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 14 | 4 | 28 |
| *Oocytes thawed (n°)* | 1° cycle: 5<br>2° cycle: 4 | 3 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 4 | 4 | 14 |
| *Oocytes survived (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 4 | 4 | 12 |
| *Oocytes fertilized (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 7 | 4 | 4 | 11 |
| *Embryos transferred (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| *Clinical pregnancy (n°)* | 1° cycle: no<br>2° cycle: yes | yes (twin pregnancy) | yes (twin pregnancy) | yes | yes | Yes |
| *Live birth (n°)* | 1 (healthy male at 37 weeks of gestation) | 2 (two healthy females at 38 weeks of gestation) | 2 (two healthy boys at 33 weeks of gestation) | 1 (healthy male) | 1 (healthy male at 39 weeks) | 1 (healthy baby at term) |
| *Mode of delivery* | Spontaneous delivery | elective caesarean section | elective caesarean section | Caesarian section | Vaginal delivery | Caesarian section |
| *Weight* | 3062 gr | 2100 gr, 2400 gr | 1650 gr, 1830 gr | 3320 | 3440 gr | 2970 gr |

Il congelamento degli ovociti è effettuabile con due diverse metodiche: il congelamento lento e la vitrificazione. Il congelamento lento è stata la prima procedura ideata e consiste nel congelare gradualmente gli ovociti con basse concentrazioni di agenti crioprotettori per ridurre i danni intracellulari. La vitrificazione invece, utilizza alte dosi di crioprotettori e un rapido raffreddamento eliminando i danni dovuti alla formazione di cristalli intracellulari. Diversi studi hanno dimostrato una maggior efficacia in termini di sopravvivenza ovocitaria, tasso di fertilizzazione e pregnancy rate della vitrificazione rispetto al congelamento lento ( Glujovski D, 2014; Levi Setti,2014). Inoltre confrontata con il congelamento lento non aumenta i danni al DNA, alterazioni del fuso meiotico e le possibili aneuploidie. (Zhang, 2015)

### *5.4.1 Carcinoma mammario*

Il carcinoma della mammella è il più comune carcinoma invasivo nella donna. In circa il 25% dei casi insorge in pazienti in età premenopausale e in circa il 15% insorge prima dei 45 anni. I più comuni protocolli di chemioterapia adiuvante fanno ricorso ad agenti farmacologici che hanno un impatto negativo sulla fertilità. Una delle modalità più efficaci nel preservare il potenziale riproduttivo di queste pazienti è rappresentata dal preventivo congelamento di ovociti o embrioni, ottenuti in seguito a cicli di stimolazione ovarica; l'individuazione e la quantificazione degli effetti associati all'utilizzo di farmaci per l'induzione della superovulazione, sull'andamento della patologia tumorale di base, riveste, in questo contesto, un ruolo cruciale, poiché il carcinoma della mammella presenta recettori ormonali (estrogeni e/o progesterone) nel 60% circa dei casi.

Uno studio di Azim et al. pubblicato sul Journal of Clinical Oncology nel 2008, valuta l'effetto della stimolazione ovarica controllata (COS), eseguita in vista della crioconservazione degli ovociti o degli embrioni, in pazienti affette da carcinoma mammario, che ancora non si erano sottoposte a cicli di chemioterapia adiuvante. Il protocollo di stimolazione ovarica comprendeva la somministrazione di un inibitore dell'aromatasi (letrozolo) a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale, seguita, a due giorni di distanza dalla somministrazione di gonadotropine; un antagonista del GnRH veniva aggiunto alla terapia quando i livelli di estradiolo raggiungevano i 250 pg/ml oppure il diametro medio del follicolo di maggiori dimensioni risultava pari a 14 mm. Delle 215 pazienti in totale, 79 sono state sottoposte alla COS, le restanti 136 non hanno partecipato al programma di preservamento della fertilità, costituendo il gruppo di controllo. Il follow up successivo al protocollo chemioterapico ha avuto una durata media di 23.4 mesi. I risultati hanno messo in evidenza 3 (3,8%) recidive o carcinomi mammari controlaterali (due distanti e uno controlaterale) nel gruppo di studio e 11 (8,1%) nel gruppo do controllo (9 distanti, 1 locoregionale, uno controlaterale. Non è stata evidenziata una differenza significativa tra i tassi di recidiva tra i due gruppi (P= 0,36). Nel gruppo di studio il picco di estradiolo raggiunto variava da 58.4 a 1.166 pg/ml con un valore medio di 405.94 pg/ml. Gli autori sottolineano, comunque, che si rendono necessari ulteriori studi sull'argomento, caratterizzati da più lunghi periodi di follow up.

Questi dati sono stati confermati in uno studio presentato al meeting annuale dell'ASRM nel 2013 (Kort, 2013), in cui il rischio di recidiva è stato valutato a distanza di 5 anni in 21 pazienti affette da carcinoma mammario (età media 34 anni) che sono state sottoposte a induzione della superovulazione ai fini del congelamento di ovociti o embrioni prima della chemioterapia e confrontato con il tasso di recidiva registrato in 46 pazienti (età media 35.4 anni) che non avevano effettuato la stimolazione ormonale. Il tasso di recidiva della patologia e la mortalità a 5 anni non sono risultate influenzate dal trattamento di induzione della superovulazione con gonadotropine e letrozolo\tamoxifene.

Uno studio retrospettivo di coorte di Turan (Turan, 2013) ha valutato la correlazione tra il rischio di recidiva e il numero di cicli di induzione della superovulazione effettuati (1 vs 2) in 78 donne di età inferiore o uguale a 45 anni affette da carcinoma mammario di stadio inferiore o uguale a 3. I tassi di recidiva sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi (0 su 17 dopo due cicli di stimolazione ormonale e 2 su 49 dopo un solo ciclo) dopo un periodo medio di follow up di 58.5 ±13.6 mesi, mentre il numero medio di ovociti recuperati e di embrioni formati è risultato maggiore nel gruppo che aveva effettuato due cicli di induzione della superovulazione.

Un altro studio di Azim, pubblicato su "The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" di marzo 2007, pone a confronto gli effetti dell'utilizzo di anastrozolo o letrozolo sui picchi di estradiolo raggiunti durante cicli di iperstimolazione ovarica, in pazienti affette da cancro della mammella. Questi farmaci agiscono entrambi come inibitori dell'aromatasi, riducendo i livelli di estradiolo sierico. Nei 2 gruppi di studio i due diversi inibitori sono stati somministrati a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale; la dose di letrozolo è stata mantenuta costante a 5 mg/d mentre i dosaggi di anastrazolo sono stati progressivamente aumentati da 2 fino a 10 mg/d (dose media: 5.7 mg/d), al fine di raggiungere un sufficiente grado di soppressione dei livelli di estradiolo. Confrontando i risultati in termini di tempo di stimolazione, dose totale di gonadotropine usate, numero di follicoli di diametro maggiore di 17 mm e numero di embrioni crioconservati, non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi. Invece, per quanto riguarda i livelli sierici di estradiolo, le pazienti trattate con letrozolo hanno registrato valori minori; l'anastrozolo presenta, quindi, un minimo effetto soppressivo sull'aumento dei livelli di estradiolo, anche quando utilizzato in dosaggio 5 volte superiore rispetto al letrozolo.

Gli effetti della somministrazione di inibitori della aromatasi sui livelli sierici di estradiolo, vengono esaminati anche da Oktay che nel 2006 pubblica su "The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" uno studio inerente gli effetti della combinazione di letrozolo e

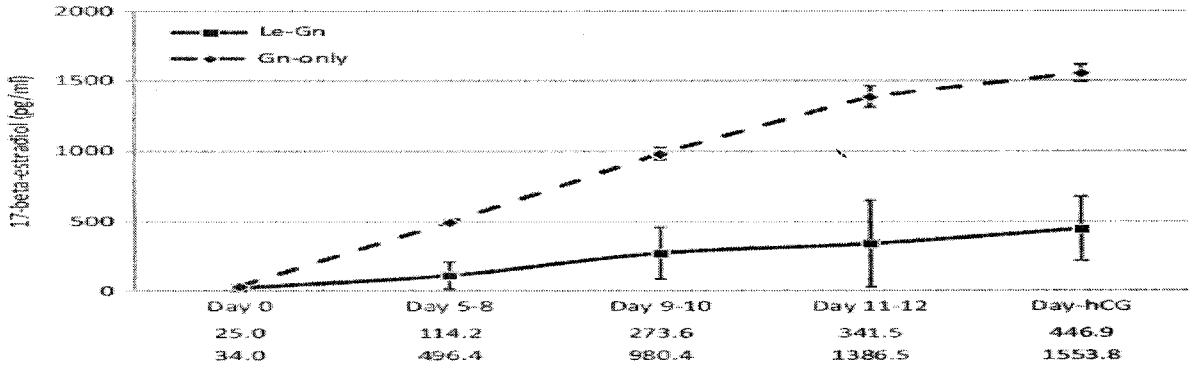
gonadotropine nei trattamenti di fecondazione assistita in pazienti con carcinoma mammario. Le pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III sono state sottoposte ad una terapia con 5 mg/die di letrozolo e 150-300 UI/die di FSH. Anche se il picco di estradiolo sierico raggiunto nel gruppo di studio è risultato minore rispetto ai livelli standard, ottenuti in donne sottoposte a cicli di induzione della superovulazione per fattore tubarico, (483,4 ± 278,9 pg/ ml vs. 1464,6 ± 644,9 pg/ ml; P < 0,001), la lunghezza della stimolazione, il numero di embrioni ottenuti e il tasso di fecondazione è risultato simile nei due gruppi di studio; l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi, quindi, pur determinando una riduzione nei livelli di estradiolo e, di conseguenza, una riduzione del rischio potenziale di progressione della patologia tumorale, non sembra essere correlato ad un peggioramento degli *outcomes* delle tecniche di fecondazione in vitro.

Lo studio di Revelli e Porcu confronta un gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario con recettori per estrogeni positivi sottoposte ad induzione di superovulazione con inibitori della aromatasi ed un secondo gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario negativo per recettori per estrogeni sottoposte ad induzione di superovulazione con sole gonadotropine. Il numero di ovociti recuperati è risultato significativamente più alto nel gruppo trattato con sole gonadotropine mentre i livelli plasmatici di estradiolo sono risultati significativamente inferiori nel gruppo trattato con gonadotropine associate ad inibitori della aromatasi. In accordo con questi risultati è considerato vantaggioso utilizzare il letrozolo in associazione alle gonadotropine in pazienti affette da neoplasie estrogeno dipendenti (Tabella 7, Figura 7, Revelli 2013).

***Tabella 7: risultati della stimolazione ormonale tra i due gruppi (Revelli, Porcu, 2013).***

| | Le-Gn group ($N = 50$) | Gn-only group ($N = 25$) | $p$ |
|---|---|---|---|
| Canceled cycles ($n$ (%) | 1 (2%) | 3 (12%) | ns |
| Gn starting dose (IU/day) | 180 (168–193) | 218 (185–252) | 0.045 |
| Total amount of Gn (IU) | 1725 (1462–1988) | 2322 (1877–2767) | 0.021 |
| Length of stimulation (days) | 10.6 (9.84–11.36) | 10.4 (9.32–11.48) | ns |
| Peak estradiol level (pg/ml) | 446 (320–572) | 1553 (1108–1998) | 0.001 |
| Follicles <10 mm at hCG | 2.49 (1.65–3.33) | 1.86 (0.52–3.20) | 0.421 |
| Follicles 11–13 mm at hCG | 2.60 (1.92–3.28) | 2.95 (1.56–4.34) | 0.622 |
| Follicles 14–15 mm at hCG | 2.76 (2.09–3.43) | 2.67 (1.40–4.94) | 0.896 |
| Follicles >16 at hCG | 5.60 (4.45–6.75) | 6.27 (2.77–9.77) | 0.530 |
| Retrieved oocytes at OPU | 7.60 (6.26–8.94) | 10.50 (7.37–13.63) | 0.05 |
| Mature (MII) oocytes | 6.6 (3.99–17.19) | 8 (5.75–10.25) | 0.038 |
| E2/retrieved oocyte (pg/ml) | 76 (51.8–119.0) | 228 (118–238) | 0.015 |
| E2/cryopreserved oocyte (pg/ml) | 92 (67.2–116.8) | 237 (125–349) | 0.026 |

***Figura 7: confronto tra i valori di estradiolo plasmatico nei due gruppi (Revelli, Porcu, 2013).***




Gli effetti del letrozolo sono stati anche messi confronto con quelli del tamoxifene (Oktay, 2005). (in pazienti con carcinoma mammario che si erano sottoposte a cicli di induzione della

superovulazione. I protocolli prevedevano l'utilizzo di 60 mg/die di tamoxifene da solo (Tam-IVF), o in associazione con piccole dosi di FSH (Tam FSH-IVF), o 5 mg/die di letrozolo in associazione con FSH (letrozolo-IVF). Il tasso di recidive in questi 3 gruppi di pazienti è stato poi confrontato con quello del gruppo di controllo composto da pazienti affette da carcinoma mammario, non sottoposte a induzione dell'ovulazione. Rispetto al gruppo Tam-IVF, negli altri 2 è stato registrato un maggior numero di follicoli, ovociti maturi ed embrioni. Il picco di estradiolo sierico è risultato minore nei gruppi letrozolo- IVF e Tam- IVF rispetto al gruppo Tam FSH-IVF. Dopo un periodo di follow up di 554 ± 31 giorni, il tasso di recidiva di cancro è risultato simile tra le pazienti sottoposte a induzione dell' ovulazione e il gruppo controllo. Gli autori concludono che la somministrazione di basse dosi di FSH in associazione al tamoxifene o al letrozolo è associata a migliori *outcomes* riproduttivi rispetto alla sola somministrazione di tamoxifene e non induce un incremento delle recidive; viene confermato, inoltre, che il protocollo con letrozolo risulta migliore in termini di sicurezza perché determina picchi più bassi di estradiolo sierico.

*5.4.2 Pazienti portatrici di BRCA1 e BRCA2*

Diversi studiosi si sono interessati alla valutazione degli effetti della terapia di induzione della superovulazione in pazienti che presentavano un rischio geneticamente aumentato di sviluppo del carcinoma della mammella e dell'ovaio. Lo studio di Kotsopoulos pubblicato nel 2008 valuta l' effetto dei trattamenti di fecondazione assistita su un gruppo di pazienti portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Lo studio ha dimostrato che il trattamento non è associato con un incremento statisticamente significativo nel rischio di carcinoma mammario. Un possibile effetto favorente pare essere rappresentato da protocolli con gonadotropine in rapporto a protocolli che prevedono l'utilizzo di clomifene citrato, sebbene questa associazione non raggiunga la significatività statistica. Non è stata riscontrata nessuna associazione tra lo stato di infertilità e il rischio di cancro mammario.

*5.4.3 Carcinoma endometriale*

Gli effetti del letrozolo sono stati valutati anche in pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. Azim e al. (2007), hanno analizzato la risposta alla somministrazione di letrozolo in 4 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. La terapia con letrozolo è stata iniziata 2 giorni prima della somministrazione di gonadotropine e poi prolungata per tutta la durata del trattamento. Il picco di estradiolo ematico durante la stimolazione è risultato essere di 386,67 ± 102,93 pg/ml; sono stati recuperati una media di 7 ± 2,85 ovociti, per un totale di 4,8 ± 1,76 embrioni per ciclo. Due embrioni ottenuti dagli ovociti di una paziente sono stati trasferiti ad una madre "surrogata" e si è ottenuta una gravidanza trigemina, che ha avuto esito nella nascita di 3 bambini sani. Nelle altre tre pazienti gli embrioni sono stati crioconservati per il futuro. Gli autori hanno quindi concluso che l'uso di letrozolo associato alle gonadotropine nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio produce effetti simili ai cicli standard in quanto a risultati, permettendo quindi a queste giovani donne di preservare la loro fertilità per il futuro.

*5.4.4 Carcinoma ovarico*

Il carcinoma ovarico si inserisce nel novero dei carcinomi estrogeno-dipendenti, cioè di quelle forme tumorali che, potenzialmente, sono influenzate nel loro decorso dalla somministrazione di terapie per l'induzione dell'ovulazione. Abu- Musa, in un case-report del 2008 riporta l'esito di un trattamento di fecondazione in vitro in una paziente di 30 anni con adenocarcinoma ovarico di stadio IC, precedentemente trattato con chirurgia conservativa e chemioterapia. Il trattamento di induzione dell'ovulazione e fecondazione in vitro è stato eseguito 3 anni dopo e ha portato ad una gravidanza singola. I lavaggi intraperitoneali e le biopsie eseguite durante il taglio cesareo

sono risultate negative per un'eventuale recidiva. I controlli eseguiti dopo sette anni sono risultati ancora negativi.

*5.4.5 Tumore ovarico border-line*

Il ruolo degli estrogeni nei tumori dell'ovaio a comportamento maligno incerto, definiti "border-line" non è stato completamente chiarito. La presenza di recettori per gli estrogeni viene riportata in una elevata percentuale di casi ed è strettamente dipendente dal tipo istologico della neoplasia. In uno studio di Abu Jawdeh (Abu Jadweh, 1996) recettori per gli estrogeni sono stati rinvenuti nel 94% dei tumori border line sierosi (SBTs) , nel 100% dei tumori borderline mucinosi (MMBTs) e nello 0% dei MIBTs. Gli impianti peritoneali degli SBTs sono risultati tutti (4/4) positivi per i recettori degli estrogeni. La gestione conservativa di questa patologia con annessiectomia monolaterale o cistectomia, viene adottata nelle pazienti giovani desiderose di prole e non sembra inficiare il tasso complessivo di sopravvivenza, pur essendo associata ad un maggior tasso di recidive (Morice, 2001).

L'induzione della superovulazione ai fini del congelamento ovocita rio in queste pazienti può essere effettuata prima della chirurgia o dopo una chirurgia conservativa. Gallot nel 2010 ha riportato il caso dell'induzione della superovulazione con congelamento di embrioni in una paziente ventunenne affetta da recidiva di carcinoma ovarico sieroso borderline, stadio IIIA. Lo scongelamento di 2 embrioni dopo 15 mesi ha portato alla nascita di un bambino sano.

*5.4.6 Tempistica della stimolazione ormonale*

La tempistica della stimolazione ormonale in pazienti affette da patologie neoplastiche riveste un ruolo cruciale. Il trattamento di induzione della superovulazione ha una durata variabile tra 2 e 3 settimane e spesso il tempo a disposizione tra la diagnosi e l'inizio della terapia antineoplastica è molto ristretto. I protocolli standard di induzione della superovulazione prevedono una fase preparatoria con analogo del GnRH oppure la somministrazione delle gonadotropine a partire dal 2^-3^ giorno del ciclo mestruale. Il tempo per l'induzione della superovulazione può non essere sufficiente se la paziente non si trova nella fase adeguata del ciclo mestruale. Dati recenti indicano che l'inizio "random" della stimolazione ormonale, vale a dire in una qualsiasi fase del ciclo, può essere efficiente quanto i protocolli standard di stimolazione (Linee Guida ASCO, 2013). Diverse modalità di stimolazione ormonale in queste pazienti sono state ipotizzate sulla base della fase mestruale e delle necessità oncologiche.

In conclusione, le linee guida della Practice Committee dell'ASRM, dell'ASCO e dell'American College of Obstetricians raccomandano l'applicazione estensiva della crioconservazione degli ovociti quale metodica di tutela della fertilità nelle pazienti neoplastiche.

Nelle casistiche pubblicate non vengono segnalati incrementi di recidiva della patologia di base o della mortalità nelle pazienti oncologiche sottoposte ad induzione della superovulazione. Nonostante ciò, l'utilizzo del Letrozolo in associazione alle gonadotropine nelle neoplasie ormono sensibili viene attualmente supportato dalle Linee Guida Internazionali, a scopo precauzionale.

Le raccomandazioni pratiche dell'ISFP (International Society for Fertility Preservation) per la tutela della fertilità nelle pazienti con carcinoma mammario suggeriscono l'utilizzo di tamoxifene o letrozolo in associazione alle gonadotropine perché questo approccio "è, verosimilmente, piu' sicuro nelle donne con tumori postivi per i recettori degli estrogeni" (ISFP Practice committee, 2012). Anche le Linee Guida ASCO (American Society of Clinical Oncology) (Lee, 2006; Loren, 2013) raccomandano l'uso degli inibitori dell'aromatasi in donne con neoplasie ormono-sensibili.



Allo stato attuale dell'arte, l'aggiunta degli inibitori dell'aromatasi appare, quindi, prudenziale, fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze.

L'utilizzo di protocolli di induzione della superovulazione non convenzionali che consentano l'inizio immediato della stimolazione potrebbe garantire l'accesso alle tecniche di tutela della fertilità ad un numero maggiore di pazienti.

### *5.5 Crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro*

Fra le varie strategie, va annoverata la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro.

Questa metodica prevede di effettuare un prelievo di ovociti senza stimolazione o con una minima stimolazione di 3-5 giorni. Gli ovociti immaturi possono essere maturati in vitro e crioconservati o crioconservati allo stadio di vescicola germinale (GV) o non maturi (MI) e poi maturati in vitro allo scongelamento prima della inseminazione. Il prelievo di ovociti immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione.

Al momento i risultati della crioconservazione di ovociti maturati in vitro e ancor di più quelli della crioconservazione di ovociti immaturi, sono inferiori a quelli ottenuti con gli ovociti maturati in vivo. La casistica è molto ridotta (Cao, 2009). Solo pochi Centri hanno sviluppato la metodica della maturazione in vitro di ovociti nella pratica clinica della Riproduzione Assistita (Coticchio, 2012; Fadini, 2012).

### *5.6 Crioconservazione del tessuto ovarico*

E' una tecnica ancora sperimentale, che ha il vantaggio di non richiedere né un partner né una stimolazione ormonale, e che offre prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia l'attività steroidogenica. Inoltre è l'unica possibilità per preservare la fertilità in età pre-pubere.

Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, e permette quindi di evitare di ritardare l'inizio del trattamento chemioterapico, ma necessita di un intervento chirurgico laparoscopico per il prelievo di frammenti di corticale ovarica.

A livello internazionale criteri riconosciuti per accedere a questa tecnica sono: età inferiore a 35 anni, una prevista sopravvivenza alla neoplasia superiore a 5 anni, un rischio di esaurimento ovarico precoce maggiore del 50% e per le pazienti di età superiore ai 15 anni l'assenza di pregresse terapie antineoplastiche (Criteri di Edimburgo 2000; Wallace, 2016). Vi sono alcuni autori che eseguono il congelamento di tessuto ovarico nelle pazienti di età inferiore a 37 anni (Callejo, 2001).

Uno studio recente di Paradisi propone come criteri di selezione per il congelamento del tessuto ovarico l'ormone antimulleriano (AMH) e la conta dei follicoli antrali. In particolare il riscontro di valori di AMH tra 0.31 ng/mL e 0.4 ng/mL e una conta follicolare inferiore o uguale a 5 diventa un criterio d'esclusione indipendentemente dall'età valori di AMH superiori a 1.2 ng/mL-1.6 ng/mL e una conta follicolare superiore a 10 potrebbero essere un criterio di inclusione anche in età superiore ai 35 anni (Paradisi, 2016).

Il successo della criopreservazione del tessuto ovarico in donne con età superiore è in realtà incerto per il ridotto numero di follicoli primordiali residui. Controindicazioni assolute sono patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) ed elevato rischio chirurgico.

La rimozione del tessuto ovarico per la crioconservazione necessita di un intervento chirurgico laparoscopico in anestesia generale che richiede circa un'ora di tempo. I follicoli primordiali possono essere congelati in maniera efficace, ma a causa dell'iniziale ischemia a cui vanno

incontro durante il prelievo, un quarto o più di questi follicoli può andare perduto, pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia.

Esistono due metodiche di congelamento del tessuto ovarico, congelamento lento o vitrificazione; nello studio di Donnez (2015) in 58 delle 60 nascite ottenute dopo questa tecnica, era stato utilizzato il congelamento lento.

Il reimpianto può essere effettuato ortotopicamente (nella sede ovarica dove è stato effettuato il prelievo) o eterotopicamente lontano dalle ovaie in siti particolarmente vascolarizzati (per esempio sotto la pelle dell'avambraccio). Per il reimpianto ortotopico, effettuato per la prima volta 15 anni (Oktay, 2000), sono necessarie due laparoscopie a distanza di pochi giorni una dall'altra, la prima per creare il sito d'impianto e stimolare la neoangiogenesi, la seconda per suturare al sito di impianto i frammenti di tessuto scongelati.

La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene dopo entrambi i tipi di reimpianto nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). (Donnez, 2015). Un ulteriore studio pubblicato nel 2016 riporta una ripresa della funzionalità ovarica nel 93% dei casi con una ripresa di cicli mestruali regolari; nel 50% delle pazienti i valori di FSH riscontrati erano inferiori a 16 mIU/ml. Nelle pazienti sottoposte a crioconservazione di tessuto ovarico dopo chemioterapia l'89% ha mostrato una ripresa di cicli mestruali regolari dopo il reimpianto. Secondo l'autore la crioconservazione del tessuto ovarico andrebbe proposta anche alle pazienti che hanno già fatto cicli di chemioterapia preferibilmente con una età inferiore a 35 anni. (Meirow, 2016).

Tre importanti Centri Europei hanno recentemente pubblicato i risultati dei primi 60 trapianti ortotopici di tessuto ovarico dopo crioconservazione con metodo slow-cooling (Donnez, 2013). La ripresa della funzionalità endocrina è stata osservata nel 93% delle 56 pazienti con follow-up > 3 mesi ed è avvenuta da 3,5 a 6,5 mesi dopo il reimpianto 219. In 3 delle 4 pazienti che non hanno ripreso a mestruare, il congelamento di tessuto era avvenuto in un Centro con minore esperienza (Donnez, 2013). Undici pazienti hanno concepito (due sono alla 24° e 30° settimana di gravidanza al momento della pubblicazione) e sei hanno partorito 12 bambini sani.

Ad oggi le nascite pubblicate dopo reimpianto di tessuto ovarico in pazienti neoplastiche sono 37 (Donnez, 2015), di cui una in Italia (Revelli, 2013). (tabella 8). Le gravidanze sono state ottenute prevalentemente dopo reimpianto sull'ovaio residuo o in una tasca peritoneale; tuttavia, recentemente sono state riportate alcune gravidanze anche da ovociti aspirati da tessuto ovarico reimpiantato in sede eterotopica (Stern 2011, 2013). Lo studio di Donnez e Dolmans del 2015 riporta altre 20 nascite dopo reimpianto di tessuto ovarico per patologie a rischio di insufficienza ovarica precoce non neoplastiche come talassemia e sindrome di Turner (Donnez, 2015).

***Tabella 8: nascite dopo reimpianto di tessuto ovarico in pazienti neoplastici (Donnez, 2015).***

| | Cryopreservation procedure | Live births | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Spont. | IVF | N |
| Donnez *et al.*, Dolmans *et al.* | SF | ++++ | ++ | 6 |
| Meirow *et al.* | SF | + | +++ | 4 |
| Demeestere *et al.* | SF | ++ | – | 2 |
| Andersen *et al.* | SF | ++++ | ++ | 6 |
| Silber *et al.* | SF | ++ | – | 2 |
| Piver *et al.*, Roux *et al.* | SF | ++ | – | 2 |
| Sanchez *et al.*, Pellicer *et al.* | SF | ++ | +++ (twins) | 4 |
| Revel *et al.* | SF | | ++ | 2 |
| Dittrich *et al.* | SF | +++ | + | 4 |
| Revelli *et al.* | SF | + | | 1 |
| Callejo *et al.* | SF | | + | 1 |
| Stern *et al.* | SF | | ++ | 2 |
| Kawamura *et al.* | VF | | + | 1 |

SF, slow freezing; VF, vitrification. The complete list of authors can be found in the reference list [2**,4,42**–44**].

Una preoccupazione circa il reimpianto di tessuto ovarico nelle pazienti oncologiche è rappresentata dalla potenziale reintroduzione di cellule cancerose. Un recente ampio studio

riporta una incidenza del 1,3% (5/391) di riscontri positivi per cellule maligne in campioni istologici di tessuto ovarico analizzati prima della crioconservazione (Dolmans, 2013). In questo studio tutti i campioni positivi appartenevano a pazienti con tumori ematologici. Né in questo né in altri studi sono stati riscontrati campioni positivi all'immunoistochimica in pazienti con carcinoma mammario.

Le patologie a più alto rischio di reintroduzione di cellule cancerose sono la leucemia, il neuroblastoma e il linfoma di Burkitt (tabella 9).

E' indispensabile prevedere un adeguato screening preoperatorio per escludere un possibile coinvolgimento ovarico e un'attenta analisi istologica con tutte le metodiche disponibili sui frammenti prima del reimpianto.

***Tabella 9. Rischio di metastasi ovariche in accordo con la neoplasia di base ( Donnez, 2015.)***

| High risk (>11%) | Moderate risk (0.2–11%) | Low risk (<0.2%) |
|---|---|---|
| Leukemia | Breast cancer | Breast cancer |
| | Stage IV | Stages I–II |
| | Infiltrating lobular subtype | Infiltrating ductal subtype |
| Neuroblastoma | Colon cancer | Squamous cell carcinoma of the cervix |
| Burkitt lymphoma | Adenocarcinoma of the cervix | Hodgkin's lymphoma |
| | Non-Hodgkin's lymphoma | Osteogenic carcinoma |
| | Ewing's sarcoma | Nongenital rhabdomyosarcoma |
| | | Wilm's tumor |

Recentemente è stata proposta da Abir una tecnica di preservazione della fertilità nelle pazienti di età compresa fra 2 e 18 anni che combina la crioconservazione del tessuto ovarico con la maturazione in vitro degli ovociti immaturi. In questo studio viene fatto un confronto tra caratteristiche del tessuto ovarico prelevato prima della chemioterapia e tessuto ovarico prelevato in donne che avevano già eseguito la chemioterapia. I risultati sono stati i seguenti: il numero di ovociti maturi nel tessuto prelevato è risultato significativamente più alto nelle pazienti che avevano crioconservato il tessuto pre-chemio; il numero di ovociti maturi prelevati era direttamente correlato ai valori di AMH prechirurgia in entrambi i gruppi. Inoltre in entrambi i gruppi è risultato un alto tasso di ovociti atresici correlato probabilmente all'insufficiente stimolo gonadotropinico. Ad oggi poco è conosciuto sulle capacità di sviluppo degli ovociti nelle pazienti pediatriche e sulla loro capacità di fertilizzazione. (Abir, 2016).

Sebbene questa tecnica di preservazione della fertilità sia in rapida diffusione è ancora considerata sperimentale e dovrebbe essere attuata solo in centri con adeguate competenze di crioconservazione ma soprattutto con un'organizzazione in grado di offrire le più sensibili e aggiornate tecniche di analisi istologica del tessuto prima del reimpianto.

Per questi motivi, sebbene sono sempre più numerosi i centri Italiani che hanno un programma di crioconservazione del tessuto ovarico (che viene proposto anche in casi di patologie non oncologiche) nelle pazienti oncologiche, la criopreservazione di tessuto ovarico andrebbe limitata a pochi Centri di riferimento.

Per le pazienti a cui non è possibile reimpiantare tessuto ovarico per l'elevato rischio metastatico potrebbe in futuro essere possibile maturare in vitro i follicoli isolati dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato e ottenere da questi follicoli, ovociti da utilizzare in tecniche di PMA (Telfer, 2013).

Delle sette pazienti che si sono sottoposte a reimpianto di tessuto ovarico in un unico Centro Israeliano di riferimento, tutte hanno ripreso la ciclicità mestruale e 5 (57%) hanno concepito con IVF.

In conclusione, la tecnica dovrebbe essere proposta in casi selezionati a pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione di ovociti e che devono effettuare terapie con elevato rischio gonadotossico (AIOM, 2016)



## 6. CONFRONTO TRA LE DIVERSE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLA DONNA

| Tecniche a confronto | VANTAGGI | SVANTAGGI |
|---|---|---|
| **Agonisti Gn Rh** | • Semplice<br>• Non invasiva<br>• Basso costo<br>• Senza effetti collaterali | • Solo per chemioterapia<br>• Non protettiva per Chemio aggressive |
| **Trasposizione ovarica** | • Protegge le ovaia dalle radiazioni | • Invasiva<br>• Solo per radioterapia<br>• Può causare alterazioni anatomiche di tuba e ovaio |
| **Crioconservazione degli embrioni** | • Dal 1995 valido metodo per tutela fertilità | • Necessità di partner<br>• Problemi etici |
| **Crioconservazione del tessuto ovarico** | • Applicabile in età pediatrica<br>• Non presuppone stimolazione ormonale<br>• Facile esecuzione | • Invasiva<br>• Sperimentale nell'uomo<br>• Rischio di trapiantare cellule neoplastiche |
| **Crioconservazione degli Ovociti** | • Applicabile anche in età prepubere<br>• Non necessita di partner<br>• Possono essere utilizzati dopo remissione di malattia | • Necessaria stimolazione con Gonadotropine<br>• Tecnica invasiva<br>• Ritarda di circa 2-3 settimane l'inizio delle terapie |
| **Chirurgia Fertility Sparing** | • Metodo efficace per tutela della fertilità<br>• Efficace nella gestione delle patologie oncologiche<br>• Invasività ridotta | • In alcuni casi (BOT) implica maggior rischio di recidive<br>• Necessario team addestrato (ecografista, chirurgo, patologo) |

## 7. METODICHE DI TUTELA DELLA FERTILITÀ NELL'UOMO

Dai dati oggi disponibili, la crioconservazione del seme rappresenta la strategia di prima scelta per la preservazione della fertilità nei giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali. Altre tecniche possibili sono la crioconservazione di spermatozoi ottenuti da prelievo di tessuto testicolare o la criopreservazione di tessuto testicolare e successivo reimpianto (Tabella 11).

A differenza di quanto succede nella donna, nell'uomo il ricorso a queste tecniche, se adeguatamente programmato, non comporta un ritardo nell'inizio del trattamento antitumorale.

***Tabella 11. Tecniche di tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo (AIOM 2016).***

| TECNICA | DEFINIZIONE | COMMENTI |
|---|---|---|
| Criopreservazione del seme dopo masturbazione (St) | Congelamento del seme dopo masturbazione. | Rappresenta la tecnica più consolidata per preservare la fertilità nell'uomo; importanti studi di coorte in pazienti oncologici. |
| Criopreservazione del seme ottenuto attraverso metodi alternativi di raccolta (St) | Congelamento del seme ottenuto attraverso aspirazione o estrazione testicolare, elettroeiaculazione sotto sedazione, o da un campione di urine ottenuto dopo masturbazione. | Piccole serie di casi e case report. |
| Schermatura gonadica durante radioterapia (St) | Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dal testicolo. | Serie di casi. |
| Criopreservazione di tessuto testicolare: xenotrapianto testicolare; isolamento degli spermatogoni (Sp) | Congelamento di tessuto testicolare o cellule della linea germinale e successivo reimpianto dopo i trattamenti antitumorali o maturazione in animali. | Non ancora testato nell'uomo; testato con successo negli animali. |
| Soppressione testicolare con analoghi LHRH o antagonisti (Sp) | Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto testicolare durante chemioterapia o radioterapia. | Studi clinici non dimostrano l'efficacia di questa tecnica. |

St: standard; Sp: sperimentale

Al contrario della donna, nell'uomo, la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non risulta efficace; d'altra parte la crioconservazione del tessuto testicolare o degli spermatogoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati testati con successo nell'uomo.

### *7.1 Crioconservazione del seme*

La crioconservazione del seme rappresenta un formidabile strumento per i pazienti che si sottopongono a trattamenti medici o chirurgici potenzialmente in grado di indurre sterilità, in particolar modo in campo oncologico. La procedura, se correttamente pianificata all'interno del percorso terapeutico, può essere eseguita in tempi relativamente rapidi. Pertanto, non gravando sui tempi di inizio delle terapie antineoplastiche, dovrebbe essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti chirurgici, chimici o radianti, potenzialmente gonadotossici.

L'idea di crioconservare il seme risale già ai secoli scorsi e fu tentata per primo da Lazzaro Spallanzani nel 1776 utilizzando della neve, mentre Paolo Mantegazza nel XIX secolo ebbe per primo l'idea di una banca del seme dedicata ai militari in guerra per assicurare loro una prole.

Ma solo intorno agli anni '50 iniziò l'era della moderna criobiologia con l'introduzione e l'utilizzo delle sostanze crioprotettrici e dell'azoto liquido, ottenendo i primi successi in termine di gravidanze e la diffusione in tutto il mondo delle Banche del Seme (Sherman JF 1990).

La Banca del Seme è la struttura sanitaria deputata all'esecuzione della crioconservazione ed il suo compito è caratterizzato dalla doppia finalità di preservare la fertilità del paziente e di permettere l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita. Le patologie tumorali che vengono riscontrate nei pazienti che crioconservano il proprio seme sono principalmente rappresentate dalle neoplasie che colpiscono più frequentemente i maschi in età fertile, in particolare, i tumori testicolari ed i linfomi Hodgkin e non-Hodgkin (Gandini et al 2003).

Vista l'importanza della sfera riproduttiva in pazienti, molto spesso giovani e senza prole, è indispensabile che tale possibilità venga consigliata dagli specialisti e che ogni regione si attrezzi per assicurare tale opzione nel modo più rapido ed efficiente possibile. Nella pratica clinica è fondamentale informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possono ledere in modo irreversibile la capacità fecondante. Ancora oggi, tuttavia, si stima che a molti pazienti non venga proposto il deposito del liquido seminale.

In caso di patologie neoplastiche testicolari la tempistica utile per una corretta crioconservazione è quello antecedente all'orchiectomia oppure fra l'intervento di orchiectomia e l'inizio della chemio o radioterapia. L'atteggiamento ottimale consiste nell'offrire al paziente la possibilità di eseguire la crioconservazione in entrambi questi momenti, soprattutto nei casi in cui il testicolo non coinvolto dalla neoplasia mostri segni clinici di sofferenza per minimizzare il rischio di crioconservare un campione di scarsa qualità. Come regola generale, in ogni caso, in tutte le patologie tumorali il deposito del seme deve essere comunque eseguito prima di qualunque terapia che possa interferire con la spermatogenesi e, soprattutto, con l'integrità del genoma.

Infatti, i diversi trattamenti antineoplastici possono indurre effetti mutageni nelle cellule germinali maschili a diversi stadi di maturazione. Tuttavia, ad oggi non esistono parametri che permettano di predire l'entità del danno genomico, il potenziale effetto teratogeno e gli effetti a lungo termine su fertilità e progenie di queste terapie. Tali problematiche sono, invece, di notevole interesse per i pazienti, che frequentemente pongono numerosi quesiti in merito al proprio medico curante.

Inoltre, benché in molti pazienti avvenga il recupero della spermatogenesi, soprattutto in caso di terapie antiblastiche meno gonadotossiche come la PEB per i tumori testicolari e l'ABVD per i linfomi di Hodgkin, fino al 3% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e fino al 6% dei pazienti sottoposti a radioterapia rimangono in azoospermia e, pertanto devono poter contare sul seme crioconservato per poter sperare in una futura fertilità (Gandini et al 2006).

Per quanto riguarda le lesioni del DNA nemaspermico, invece, possono indurre mutazioni con conseguenti anomalie nella gravidanza e patologie genetiche nella progenie (Marchetti et al 2015), poiché gli spermatozoi affetti da tale danno possono comunque essere in grado di indurre gravidanza. Il danno al DNA nemaspermico può essere indotto anche dopo un solo ciclo di trattamento (Wyrobek, 2005; De Mas, 2001). Lo studio di Martinez e Brugnon (Martinez, 2016) mostra tuttavia, come in un campione di pazienti affetti da patologie neoplastiche ematologiche (linfoma di Hodgkin e non Hodgkin) ancor prima di essere sottoposti a trattamenti antineoplastici ci sia un maggior tasso di aneuploidia spermatica rispetto al gruppo di controllo sano.

Un recente lavoro ha analizzato i parametri seminali e l'integrità cromatinica nemaspermica pre e post trattamento di un'ampia coorte di pazienti affetti da tumore testicolare, evidenziando che il danno al DNA post terapia è influenzato anche dalla tipologia di trattamento. In particolare, dopo chemioterapia, è stato evidenziato, un marcato aumento di danno al DNA tra i 3 ed i 6 mesi con una successiva attenuazione dopo circa un anno dalla terapia, indicando un evidente

miglioramento dell'assetto cromatinico. Dopo radioterapia, invece, la frammentazione del DNA aumentava a 3 e 6 mesi post trattamento, ma la diminuzione era molto meno evidente tornando ai valori basali solo dopo 12-24 mesi dalla fine della terapia (Paoli et al 2015). Ancora in questo caso, appare chiaro il ruolo fondamentale dell'utilizzo del seme crioconservato pre terapia al fine di evitare la trasmissione del danno genetico indotto dalle terapie antiblastiche.

Va comunque sottolineato che il prelievo crioconservato non necessariamente sarà utilizzato, come per tutti i pazienti che recuperano la fertilità al termine dei trattamenti antineoplastici, viceversa se il paziente rimane sterile potrà utilizzare il campione anche dopo molti anni dalla crioconservazione.

Ferrari et al. in una recente revisione della letteratura, riporta che il tasso di ritiro e di utilizzo dei campioni seminali crioconservati in una Banca del Seme è relativamente ridotto, assestandosi attorno all'8%. Tuttavia, la percentuale cumulativa delle coppie che ottiene una gravidanza tramite fecondazione assistita con seme crioconservato è di circa il 49% (Ferrari et al. 2016).

Infine, oltre ai chiari benefici relativi alla preservazione della fertilità, i pazienti oncologici in età fertile possono trovare nella crioconservazione del seme un notevole sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici (Dohle et al. 2010). I progressi nella terapia anti-neoplastica e le sempre più sofisticate tecniche di Fecondazione Assistita hanno aperto nuove possibilità riproduttive per il maschio infertile e, quindi, la crioconservazione del seme si impone anche nei casi di liquidi seminali gravemente alterati che non avrebbero avuto nessuna possibilità di fecondare in epoca pre-ICSI (Mortimer D. 2004). Le percentuali di gravidanza ottenute utilizzando liquido seminale criopreservato, sono illustrate nella tabella 12.

***Tabella 12. Risultati ottenuti con seme crioconservato in pazienti oncologici nelle varie tecniche di riproduzione assistita (AIOM, 2016)***

| AUTORE | N° CICLI | N° COPPIE | IUI | IVF | ICSI |
|---|---|---|---|---|---|
| Kelleher et al. 2001 [163] | 91 | 60 | 11/35 (31.4%) | 6/28 (21.4%) | 12/28 (42.8%) |
| Ragni et al. 2003 [157] | 88 | 28 | 3/40 (7.5%) | 0/6 (0%) | 11/42 (26.2%) |
| Schmidt et al. 2004 [164] | 151 | 67 | 4/24 (16.7%) | - | 19/49 (34.7%) |
| Agarwal et al. 2004 [165] | 87 | 29 | 7/42 (7%) | 5/26 (19%) | 4/19 (21%) |
| Revel et al. 2005 [170] | 62 | 21 | 5.9 | - | 42% |
| Mesequer et al. 2006 [171] | 35 | - | 1/5 (20%) | - | 15/30 (50%) |
| Hourvitz et al. 2008 [166] | 169 | 118 + 54 | - | 13/54 (24.1%) | 85/169 (50.3%) |
| Van Casteren et al. 2008 [167] | 101 | 37 | 1/7 (14%) | 8/32 (25%) | 16/53 (30%) |
| Freour et al. 2011 [168] | 178 | - | 8/66 (12%) | - | 26/112 (23.2%) |
| Crha et al. 2009 [172] | 44 | 28 | - | - | 29.5% |
| Bizet et al 2012 [169] | 127 | - | 5/39 (12.8%) | 2/7 (12.8%) | 23/71 (32.4%) |
| Botchan et al. 2014 [173] | 148 | 62 | 9/81 (11.1%) | 0/12 | 34/91 (37.6%) |

IUI: Inseminazione intrauterina; IVF Fertilizzzione in vitro e embryo transfer; ICSI: Inseminazione intracitoplasmatica di ovocita e trasferimento di embrioni in utero.
NB: le percentuali di gravidanza sono espresse per ciclo e non per paziente.

### *7.2 Modalità di effettuazione della crioconservazione*

Le modalità di crioconservazione e l'attività di una Banca del Seme sono strettamente regolamentate dalle normative vigenti nei singoli Paesi della Comunità Europea, che consistono nel recepimento da parte dei vari stati della direttiva 2004/23/CE e seguenti (2006/17/CE e 2006/86/CE), emanate dal Parlamento Europeo e dal Consiglio per quanto riguarda le "prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane". Essenzialmente, viene posta particolare attenzione agli aspetti procedurali e di sicurezza per quello che riguarda la donazione/conservazione ed il controllo dei gameti, nonché quanto riguarda la codifica dei dati biologici, la lavorazione dei campioni, lo stoccaggio e l'eventuale trasferimento dei campioni. Inoltre, una Banca del Seme ed

il suo personale deve rispettare precisi criteri strutturali e funzionali, finalizzati alla salvaguardia ed alla sicurezza del materiale crioconservato, alla sicurezza dei lavoratori addetti e dei dati clinici, biologici e di identificazione/rintracciabilità dei campioni.

Un primo aspetto essenziale della crioconservazione è la conoscenza dello status infettivologico del campione. Oltre alle implicazioni relative alla tecnica di fecondazione assistita utilizzata, i virus epatite B e C, HIV e Citomegalovirus si possono teoricamente trasmettere attraverso l'azoto liquido in cui vengono conservati i campioni seminali (Bielanski 2012).

Pertanto, è necessario che l'oncologo e/o il clinico che abbia in carico il paziente lo faccia sottoporre alle indagini di laboratorio appropriate per escludere la presenza di tali virus (HBsAg, HBsAb, HBcAb, anticorpi anti HCV, anticorpi anti CMV IgG ed IgM, anticorpi anti HIV). Tali esami devono essere eseguiti non oltre tre mesi prima della crioconservazione del seme e devono essere disponibili al momento della crioconservazione. È opportuno, inoltre, che il paziente osservi un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni. Tale indicazione può, ovviamente, essere ignorata qualora la terapia antineoplastica debba essere iniziata urgentemente. Per motivi medico-legali la raccolta del campione seminale deve avvenire presso la Banca del Seme. Al paziente viene consegnato un contenitore sterile, contrassegnato con il suo nome e cognome o con un codice identificativo, in cui deve raccogliere il campione seminale per masturbazione. Il paziente deve compilare e sottoscrivere un modulo di consenso informato che regolerà il suo rapporto con la Banca del Seme. Il campione di liquido seminale crioconservato potrà essere ritirato solo dalla persona che lo ha prodotto, previa presentazione d'idoneo documento d'identità.

### *7.3 Crioconservazione di tessuto testicolare*

Può accadere che il paziente a causa di pregresse patologie e/o endocrinopatie o a causa della stessa patologia neoplastica, risulti azoospermico all'esecuzione dell'analisi seminale. In questi casi, soprattutto se il paziente è affetto da una azoospermia ostruttiva, è possibile ricercare gli spermatozoi da crioconservare direttamente nel tessuto testicolare. In questi casi, che in letteratura ammontano a circa il 10-15% del totale, ciò è possibile tramite chirurgia testicolare (TESE – Testicular sperm extraction). Generalmente in corso di orchiectomia per motivi oncologici, è possibile in corso dello stesso intervento rimuovere delle porzioni di parenchima sano per effettuare il recupero di spermatozoi da poter crioconservare in vista del futuro ricorso a tecniche di fecondazione assistita. Questo approccio ha permesso di ottenere gravidanze da pazienti azoospermici affetti da neoplasie testicolari. Tuttavia in caso di forme di azoospermia non ostruttiva è possibile che le biopsie casuali di parenchima non portino al ritrovamento di spermatozoi. Per poter mirare le biopsie ad aree di parenchima contenenti spermatozoi è possibile utilizzare un approccio microchirurgico con microscopio al tavolo operatorio (microdissection TESE- microTESE) (Haddad et al. Fert Ster 2014). Spesso tuttavia l'approccio microchirurgico è sconsigliato in caso di pazienti oncologici, poiché la micromanipolazione del parenchima testicolare potrebbe alterare la stadiazione della neoplasia.

L'efficacia della crioconservazione di spermatozoi come strategia per preservare la fertilità nei pazienti che devono sottoporsi a terapie gonadotossiche è stata dimostrata da molti lavori che riportano i risultati ottenuti con l'utilizzo del seme scongelato in cicli di riproduzione assistita ("intrauterine insemination/in vitro fertilisation" [IUI/IVF] e ICSI), come illustrato nella tabella. Nei pazienti prepuberi ad oggi non esiste una tecnica di preservazione della fertilità riconosciuta in quanto la spermatogenesi si attiva con la pubertà e quindi la crioconservazione del liquido seminale non è attuabile. È stato eseguito uno studio su primati (18 adulti e 5 prepuberi) sottoposti a prelievo di cellule staminali testicolari e successivamente a trapianto autologo che ha dimostrato in 3 primati prepuberi la produzione di spermatozoi vitali. Questo studio potrebbe fornire una possibilità da sperimentare anche a livello umano (Hermann, 2012).

### *7.4 Soppressione testicolare con analoghi del GnrH*

La protezione gonadica con analoghi del GnRh nell'uomo non ha dimostrato efficacia nella tutela della fertilità soprattutto quando usata con chemioterapici altamente gonadotossici (Waxman, 1987). Questa metodica trova il razionale nell'ipotesi che il danno dei chemioterapici sulle cellule germinali sia dovuto alla loro intensa attività replicativa. Gli agonisti del GnRH, che hanno maggiore emivita e potenza maggiore del GnRH nativo, producono inizialmente una stimolazione delle cellule ipofisarie; tuttavia la loro azione continua porta successivamente ad una desensibilizzazione e quindi ad una down-regulation dell'asse ipofisi-gonade, riducendo quindi la secrezione di FSH e LH e conseguentemente la funzione gonadica. Tuttavia, in molti esperimenti condotti sugli animali, anche sopprimendo la funzione testicolare attraverso gli analoghi del GnRH non è stato comunque possibile ottenere l'assenza di danno a carico delle cellule germinali durante trattamenti chemio- e radioterapici. Pertanto, in considerazione di tale quadro, tale metodica non risulta attualmente indicata, essendo la crioconservazione dei gameti altamente affidabile e sicura per il paziente (Leader 2011).



# 8. ISTITUTI AUTORIZZATI E METODI DI INDIVIDUAZIONE

## *8.1 Percorso per l'individuazione delle banche autorizzate, compiti*

### *8.1.1 Strutture deputate alla conservazione della fertilità*

Le banche, intese come centri di conservazione dei gameti e dei tessuti ovarico o testicolare, possono essere inserite in Centri di fecondazione assistita (e quindi oltre alla crioconservazione dei gameti/tessuti testicolare anche il successivo utilizzo può avvenire nell'ambito della stessa struttura), oppure essere strutture autonome, dedicate solo ed unicamente alla preservazione della fertilità di pazienti affetti da patologie che richiedono trattamenti potenzialmente sterilizzanti.

In ogni caso la Banca dovrà consentire la crioconservazione senza scadenza temporale e garantire, quindi, ai pazienti, anche giovanissimi, una potenzialità riproduttiva fino a molti anni dopo la raccolta.

Le Banche devono essere strutture di riferimento per tutti i Centri oncologici ed ematologici e poiché rappresentano un impegno gestionale e organizzativo molto complesso devono essere inserite in IRCCS, Aziende Universitarie o Ospedaliere pubbliche o convenzionate. La configurazione territoriale dovrebbe prevedere la realizzazione di un definito e limitato numero di Banche regionali o interregionali, in funzione della densità della popolazione e dell'incidenza di patologie neoplastiche o che richiedono preservazione della fertilità.

### *8.1.2 Criteri per l'individuazione delle banche*

I criteri di individuazione e autorizzazione delle banche per la conservazione di gameti e tessuti si devono basare su requisiti specifici organizzativi e tecnologici, su idonee misure di sicurezza e qualità, su volumi di attività minimi accettabili e di esperienza pregressa e sul controllo degli esiti.

Di seguito sono elencati i criteri per l'individuazione da parte delle Regioni della banca di conservazione **(tali criteri non si riferiscono alle attività di crioconservazione svolte nei centri di PMA conformi ai requisiti di cui ai decreti legislativi n. 191/2007 e n. 16/2010):**

a. deve essere situata in IRCCS, Aziende Universitarie o Ospedaliere pubbliche o convenzionate, individuati dalla Regione e periodicamente ispezionata per la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza previsti nei D. Lgs. 191/2007 e 16/2010, nonché alle Linee Guida del CNT per la gestione delle sale criobiologiche, così come previsto agli art. 6 e 7 del D. Lgs. 191/2007.

b. deve garantire un servizio dedicato e continuo con un'adeguata numerosità di personale;

c. deve possedere un'esperienza pregressa di almeno 2 anni nella lavorazione e crioconservazione della tipologia specifica di gameti e/o tessuti;

d. deve disporre di procedure convalidate per la lavorazione e conservazione dei gameti;

e. per la lavorazione e conservazione del tessuto ovarico, deve essere data evidenza dell'effettuazione di prove di validazione delle procedure e dei protocolli adottati, anche con pregressa attività di ricerca e sperimentazione;

f. deve mantenere, dopo il primo anno di attività, un volume minimo di stoccaggio e crioconservazione di almeno 200 campioni/anno di ovociti e/o embrioni e di almeno 100 campioni/anno di liquido seminale e/o tessuto testicolare;

g. deve raccogliere il follow-up a breve termine dei pazienti, in caso di riutilizzo dei materiali biologici.



Considerata la % di pazienti candidabili alla preservazione della fertilità e l'incidenza delle patologie nella popolazione, si raccomanda che una banca degli ovociti e del tessuto ovarico venga istituita ogni 5 milioni di abitanti e del liquido seminale/tessuto testicolare ogni 5 milioni di abitanti, restando salva la possibilità di istituire una banca, in presenza di particolari condizioni logistiche, anche qualora la regione o la provincia autonoma abbiano un numero di abitanti inferiore ai 5 milioni.

### *8.2 Requisiti di qualità e sicurezza della banca di crioconservazione*

Tutti quelli previsti nei D. lgs. 191/2007 e 16/2010, nonché le linee guida del cnt per la gestione delle sale criobiologiche in vigore. Il possesso di detti requisiti viene periodicamente verificato ai sensi dell'all. 7 del D. lgs. 191/2007.

Di seguito vengono richiamati alcuni requisiti ulteriori a quelli previsti nei citati decreti, specifici per il settore:

#### *8.2.1 Organizzazione della Banca*

Salvo il caso in cui la struttura si configuri come centro PMA, identificazione di un Responsabile che soddisfi le seguenti condizioni e possieda le seguenti qualifiche minime:

- Banche di gameti/tessuto ovarico femminili: il Responsabile deve essere in possesso di un diploma di laurea in medicina e specializzazione in Ginecologia e Ostetricia e di esperienza pratica di almeno due anni nel settore. Il Responsabile della Banca è affiancato almeno da un biologo o un biotecnologo o un medico con esperienza in conservazione di ovociti/tessuto ovarico, Responsabile di laboratorio, che gestisce tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore.
- Banca del seme/tessuto testicolare: il Responsabile deve essere in possesso di un diploma di laurea in medicina e specializzazione in Endocrinologia e Malattie del metabolismo e avere almeno due anni di esperienza nel settore. Il Responsabile della Banca è affiancato almeno da un biologo o un biotecnologo o un medico con esperienza in conservazione del liquido seminale/tessuto testicolare, Responsabile di laboratorio, che gestisce tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore.
- Il Responsabile della Banca può anche essere un Biologo, con esperienza pratica di almeno due anni nel settore. In questo caso, dovrà essere identificato un laureato in medicina e specializzazione in Ginecologia e Ostetricia (per la banca di conservazione di gameti femminili/tessuto ovarico) o specializzazione in Endocrinologia e Malattie del metabolismo (per la banca di conservazione di gameti maschili/tessuto testicolare) quale responsabile delle attività cliniche e mediche della Banca.

#### *8.2.2 Sistema di Gestione della Qualità*

La Banca deve applicare e mantenere un sistema documentato di gestione della qualità, per il quale deve essere nominato un responsabile, non direttamente coinvolto nelle attività della banca.

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere almeno 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.

<u>Rintracciabilità</u>

Per tutto il percorso, dal momento dell'inserimento del paziente nel percorso di preservazione fino al possibile riutilizzo futuro dei gameti/tessuti conservati, dovrà essere garantita la totale

tracciabilità per ogni fase della pratica clinica e biologica, compreso il prelievo/raccolta, traporto, conservazione di tutto il materiale e reagenti venuti a contatto con i gameti/tessuti, gli operatori che hanno effettuato le procedure, gli strumenti utilizzati. Deve inoltre essere tracciato anche l'eventuale riutilizzo dei gameti/tessuti.

Screening per patologie infettive

Prima di procedere alla conservazione dei gameti/tessuto ovarico/tessuto testicolare i pazienti devono aver effettuato i test per ricerca di:

- anticorpi anti virus HIV 1 e 2;
- anticorpi anti virus dell'epatite C (HCV);
- antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg e HBcAb).

I test devono essere effettuati al momento della raccolta/prelievo dei materiali, oppure, se non è possibile, entro 7 giorni dalla donazione (si tratta del «campione della donazione»).

Ulteriori test specifici possono essere richiesti in caso di provenienza del donatore da aree geografiche endemiche per altre patologie infettive.

Strutture

Requisiti per la processazione

La lavorazione di gameti, tessuto ovarico e tessuto testicolare deve avvenire sotto cappa a flusso laminare (classe A) con un ambiente di fondo che abbia una qualità dell'aria equivalente almeno al grado D di cui all' allegato 1 della Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice- GMP).

Nelle strutture in cui sono accettati gameti e tessuti da donatori infetti da HIV, HBV o HCV, le lavorazioni devono essere effettuate separatamente e devono essere attivate efficaci procedure di pulizia straordinaria delle superfici utilizzando, per esempio, prodotti validati per l'inattivazione virale.

Criopreservazione e stoccaggio

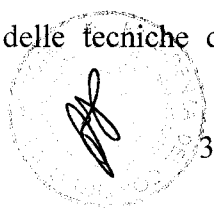
In caso di lavorazione e crioconservazione con impiego di azoto liquido devono essere osservate tutte le misure atte a garantire la sicurezza del personale e dei gameti/tessuti conservati conformemente alle Linee Guida CNT per la sala criobiologica di un Istituto dei Tessuti in vigore.

Ogni banca deve dotarsi di apparecchiature idonee dedicate per effettuare la crioconservazione e lo stoccaggio, i parametri critici devono essere controllati e monitorati.

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.

### *8.3 Informazioni ai cittadini*

a. Dovrà essere istituito un sistema di contatto a livello regionale con i cittadini/pazienti per ricevere informazioni e chiarimenti sul percorso. A questo scopo dovrà essere istituito un numero telefonico dedicato e un indirizzo email specifico. Il numero telefonico, situato in una struttura pubblica, disponibile in orario d'ufficio, deve essere in grado di dare ai cittadini le seguenti indicazioni:
   - informazioni di carattere generale sulle possibilità e sul significato delle tecniche di oncofertilità;



- informazioni sui servizi di oncologia che, a seconda delle patologie, possano, a seguito di una specifica diagnosi, indirizzare i pazienti verso una corretta conservazione dei gameti;
- informazioni sulle banche in grado di conservare correttamente i gameti femminili e maschili -contatti via mail con esperti di oncofertilità e di conservazioni dei gameti.

Verrà inoltre creato di un sito/pagina web informativa, dove il paziente potrà trovare le informazioni necessarie sulle patologie trattate, sulle strutture, sulle banche, sulla tipologia di attività svolta.

b. Il Percorso per la Preservazione della fertilità dovrà disporre di un sistema di prenotazione dedicato con disponibilità per consulenza specialistica al paziente entro 72 ore.

c. Dovranno essere previsti sistemi di monitoraggio della soddisfazione dei pazienti e modalità per la gestione di eventuali reclami/segnalazioni.

### *8.4 Normativa europea e nazionale di riferimento*

1. DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
2. DIRETTIVA 2006/17/CE DELLA COMMISSIONE dell'8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani.
3. DIRETTIVA 2000/86/CE DELLA COMMISSIONE del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni avverse ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
4. DIRETTIVA 2012/39/UE DELLA COMMISSIONE del 26 novembre 2012 che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani.
5. D.Lgs. 6/11/07 n. 191 Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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.
6. D.Lgs. 25/01/10 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.
7. D.Lgs. 30/05/12 n. 85 Modifiche ed integrazioni al 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.

8. Legge 01/04/99 n. 91 Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti.
9. D.Lgs. 81/08 e norme collegate relative alla tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro.
10. D.Lgs. 196/03 Codice in materia di protezione dei dati personali.
11. Decreto 10/10/2012 Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo, così come modificato dal D.M. 29/07/2015.
12. D.P.R. 15/07/03 n. 254 Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell'articolo 24 della Legge 31 luglio 2002, n. 179.
13. Linee guida per la sala criobiologica di un istituto dei tessuti, Centro Nazionale Trapianti, novembre 2014
14. Guide to the quality and safety of Tissues and Cells for human application, EDQM 2nd edition 2015
15. UNI EN ISO 14644-1:2001 Camere bianche ed ambiente associato controllato. Classificazione della pulizia dell'aria.
16. UNI EN ISO 14644-2:2001 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Specifiche per la prova e la sorveglianza per dimostrare la conformità continua con la UNI EN ISO 14644-1.
17. UNI EN ISO 14644-3:2006 Camere bianche ed ambienti associati controllati parte 3: metodi di prova.
18. UNI EN ISO 14644-4:2004 Camere bianche ed ambienti associati controllati. Parte 4: progettazione, costruzione e avviamento.
19. UNI EN ISO14698-1:2004 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Controllo della biocontaminazione parte 1: principi generali e metodi.
20. UNI SPERIMENTALE 10127-1:1992 Guida per la definizione degli intervalli di taratura di strumenti per misurazione: criteri generali.
21. UNI SPERIMENTALE 10127-2:1992 Guida per la definizione degli intervalli di taratura di strumenti per misurazione: intervalli consigliati per misurazioni lineari, angolari e geometriche.
22. EC GUIDE TO MANUFACTURING PRACTICE - REVISION TO ANNEX 1. Title: Manufacture of Sterile Medicinal Products – February 2008.



## 9. BIBLIOGRAFIA


1. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I Ash S Stemmer SM, Ben-Haroush A, Freud E, Kravarusic D, Sapir O, Fisch B. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. Hum Reprod. 2016 Apr;31(4):750-62.
2. AIOM, 2016 Linee guida Preservazione della fertilita' nei pazienti oncologici edizione 2016.
3. Alvarez M, Solé M, Devesa M, Fábregas R, Boada M, Tur R, et al. Live birth using vitrified warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. Reprod Biomed Online. 2014;28(6):663-8
4. Armuand G M., Rodriguez-Wallberg KA., WettergrenL, AhlgrenJ, Enblad G, HouglundM, and Lampic C Sex Differences in Fertility-Related Information Received by Young Adult Cancer Survivors J Clin Oncol. 30, 17: 2012
5. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. Br. J. Radiol., 1980; 53:271.
6. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. Cancer Res 1985, 45(8):3651-3656.
7. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. Biol Reprod 1995, 52(2):365-372.
8. Azim AA, Costantini-Ferrando M, and Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. Journal of clinical oncology. 2008; 26 (16): 2630-2635.
9. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2011, 47:74-83.
10. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer; 2013; 47:74-83.
11. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertility and sterility 2009, 91(3):694-697.
12. Baker TG., Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am. J. Obstet. Gynecol., 1971;110:746.
13. Barton SE, Missmer, SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer surviors are lowresponders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility, 2012; 97: 381-386.
14. Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. J Assist Reprod Genet.2010;27(8):491
15. Bielanski A. A review of the risk of contamination of semen and embryos during cryopreservation and measures to limit cross-contamination during banking to prevent disease transmission in ET practices. Theriogenology. 2012 Feb;77(3):467-82
16. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al.: Prevention of irreversible chemotherapy- induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod 1996, 11:1620 –1626.

17. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus 2000, 9:401– 405.

18. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes or ovaries. Oncologist 2007, 12:1044-1054.

19. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril 2008, 89:166-173.

20. Blumenfeld Z et al Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors. The Oncologist 2015; 20: 1283-1289.

21. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. Br J Cancer 1990, 61:861-865.

22. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, De Luca R, De Santis L, Porcu E, La Sala GB, Ferraretti A, Bartolotti T, Coticchio G, Scaravelli G. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical out come. Fertil Steril 2010.

23. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Lailla JM, Balasch J 2001 Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. J Clin Endocrinol Metab 86:4489–4494.

24. Cao, Y.-X. & Chian, R.-C. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. Semin. Reprod. Med. **27,** 456–464 (2009).

25. Cardoso F, Sibylle L, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European Journal of Cancer, 2012; 48: 3355-3377.

26. Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. Fertil Steril 2007, 87:702-705.

27. Ciotti PM, Porcu E, Notarangelo L, Magrini O, Mazzocchi A, Venturoli S. Meiotic spindle recovery is faster in vitrification of human oocytes compared to slow freezing. Fertil Steril. 2009 Jun;91(6):2399-407.

28. Cobo A, Juan D, Garcia-Velasco A, Domingo J, Remohí J.Antonio Pellicer, 2013. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? Fertil Steril. 2013; 99 (6), 1485-1495.

29. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J, 2014. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. Fertil Steril. 2014; 102 (4): 1006-1015e4.

30. Coticchio, G., Dal-Canto, M., Guglielmo, M.-C., Mignini-Renzini, M. & Fadini, R. Human oocyte maturation in vitro. Int. J. Dev. Biol. **56,** 909–918 (2012).

31. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population –based cohort study from Sweden. PLoS Med 2006, 3(9):e336.

32. Da Motta EL, Bonavita M, Alegretti JR, Chehin M, Serafini P. Live birth after 6 years of oocyte vitrification in a survivor with breast cancer. J Assist Reprod Genet. 2014;31(10): 1397-400.

33. Del Mastro, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. Ann Oncol 2006, 17:74-78.

34. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 2011, 306(3):269-276.

35. De Mas, P. et al. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 16, 1204–1208 (2001).

36. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature Int J Urol. 2010 Apr; 17(4):327-31. Review

37. Dolmans, M.-M. et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J. Assist. Reprod. Genet. 30, 305–314 (2013).

38. Donnez, J. et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil. Steril. **99,** 1503–1513 (2013).

39. Donnez J, dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique toward routine clinical practice. J Assist reprod Genet 2015, 32:1167-1170.

40. Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Ovarian tissue freezing: current status. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. **27,** 222–230 (2015).

41. Eman AFK, Mona HMA. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in adult mice. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 1023-1029

42. Fadini, R. et al. Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 27, 3601–3608 (2012).

43. Feddy M.J, Godsen RG., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson JF., accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implication for forecasting menopause. hum. reprod. 7,10. 1342-46. 1992.

44. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2016 Jul;33(1):29-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.002. Epub 2016 Apr 20.

45. Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. Gynecol Endocrinol 2005, 20:274-278.

46. Friedler, S., Koc, O., Gidoni, Y., Raziel, A. & Ron-El, R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 97, 125–133 (2012).

47. Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, Dondero F, Lenzi A. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. Hum Reprod 18(4):796, 2003.

48. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod. 2006 Nov;21(11):2882-9. Epub 2006 Sep 22.

49. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L, Pellicer A, 2013. 5-years experience employing oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013; 99(7): 1994-9.

50. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol 2011, 29(17):2334-2341.

51. Glujovski D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD010047.

52. Goldman KN, Noyes NL, Knopman JM, McCaffrey C, Grifo JA. Oocyte efficiency: does live birth rate differ when analyzing cryopreserved and fresh oocytes on a per-oocyte basis? Fertil Steril. 2013;100(3): 712-7.

53. Gosden R.G. Biology of menopause: The causes and consequences of ovarian ageing. Academic press London, 1985.

54. Gradishar W., Shilky R.L. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Seminars in oncology 16,5. 425-36,1989.

55. Grynberg, M, Ren_e Frydman. Male fertility preservation: innovations and questions. Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 2, February 2016 0015-0282

56. Haddad N, Al-Rabeeah K, Onerheim R, Zini A. Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. Fertil Steril. 2014 Apr; 101(4):956-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.052. Epub 2014 Feb 12.

57. Haie-Meder, C. et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **25,** 419–424 (1993).

58. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. Cell Stem Cell 2012; 11:715–26.

59. Hokken-Koelega AC, Van der Lely AJ, Hauffa BP, Haeusler G, Johannsson G, Maghnie M, Argente J, DeSchepper J, Gleeson H, Gregory JW, Höybye C, Kalestimur F, Luger A, Muller H, Neggers S, Popovic-Brkic V, Porcu E, Savendahl L, Shalet S, Spiliotis BE, Tauber M. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. Endocr Connect. 2016 Nov 1. pii: EC-16-0028.

60. Horning SJ., Hoppe RT., Kaplan HS., Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for hodgkin's disease. The New Engl. J. of Medicine 304:1377-81, 1981

61. Jansson PO., Jansson I., Skrytene A., Dambler J., Lindstedt G. Ovarian endocrine function in young women undergoing radiotherapy for carcinoma of the cervix. Ginecol Oncol, 1981;11:218.

62. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. J Assist Reprod Genet. 2011; 28: 1167–70.

63. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans MM. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J Assist Reprod Genet. 2012 ;29(6):465-8

64. Lambertini M., Ceppi M., Poggio F., Peccatori F. A., Azim H. A. Jr, Ugolini D., Pronzato P., Loibl S., Moore H. C. F., Partridge A. H., Bruzz P. & Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormonereleasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol 26,12: 2015

65. Lambertini M., Del Mastro L. Cancer and fertility preservation: International recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 14:1, 2016.

66. Lambertini M., Cinquini M., Moschetti I., Peccatori FA., Anserini P, Valenzano Menada M, Tomirotti M., Del Mastro L. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. . Eur J Cancer 71; 2017

67. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. Br J Cancer 2006, 94:142-146.

68. Lawrenz B, Banys M, Henes M, et al. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet, 2011; 283(4):837-843.

69. Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. Br J Haematol. 2011 May; 153(3):291-308. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08629.x. Review.

70. Lee SJ, Shover LR, Partridge AH, Patrizio P, Hammish Wallace W, Hagarty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006, 24(18):1-15.

71. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. Hum Reprod, 2008; 23(1):105-111.

72. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, d'Aloja P, Spoletini R, Scaravelli G. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Fertil Steril. 2014;102(1): 90-95.e2.

73. Linee Guida "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici". AIOM, 2013

74. Linee Guida "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici". AIOM, 2015

75. Linee Guida ASCO (American Society of Clinical Oncology), 2013

76. Litton JK. Breast cancer and Fertility. Curr Treat Options Oncol, 2012; 13:137-145.

77. Longhi A., Porcu E., Petracchi S., Versari M., Conticini L., Bacci G. Reproductive functions in female patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for localized osteosarcoma of the extremity. Cancer, 2000; 89(9): 1961-65.

78. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennano L, Magdalinski AJ, Patridge AH, Quinn G, Wallace WH and Kutluk Oktay. Fertility preservation for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(19): 2500-2510.

79. Mandl AM., The radiosensitivity of germ cells. Biol Rev, 1964; 39:288

80. Marchetti F, Bishop J, Gingerich J, Wyrobek AJ. Meiotic interstrand DNA damage escapes paternal repair and causes chromosomal aberrations in the zygote by maternal misrepair. Sci Rep. 2015 Jan 8; 5:7689. doi: 10.1038/srep07689.

81. Marcello MF, Nucifero G., Romeo R., Di Dino G., Russo I., Russo A., Palumbo G., Schliro' G.: Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. Cancer, 1990; 66: 2099-04.

82. Martinez Guillaume, Marie Walschaert, Marine Le Mitouard, Remi Borye, Claire Thomas, Jacques Auger, Isabelle Berthaut, Florence Brugnon. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. Fertility and Sterility 2016 0015-0282.

83. Meirow D. Reproduction post chemotherapy in young cancer patients. Molecular and cellular Endocrinoloy, 2000; 169:123-31.

84. Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. Fertil Steril. 2016 Aug;106(2):467-74.

85. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Pauzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149(2):17

86. Morice, P. et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc. 21, 951–963 (2011).

87. Mortimer D. Cryopreservation and assisted human conception. Reprod Biomed Online 9:134, 2004

88. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012, 30(5):533-538.

89. Nicosia SV., Matus-Ridley M., Meadows T. Gonadal effects of cancer therapy in girls. Cancer, 1985; 55:2364-72.

90. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online, 2009; 18(6):769-76.

91. Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. J Assist Reprod Genet. 2010; 27: 495–9.

92. Oktay, K. & Karlikaya, G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N. Engl. J. Med. 342, 1919 (2000).

93. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. Oktay K., Turan V., Bedoschi G., Pacheco FS., and Moy F. J Clin Oncol. 33, 22: 2015

94. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril 2005, 84(5):1308-1315.

95. Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment.

Andrology. 2015 Jan;3(1):122-8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x. Epub 2014 Sep 2

96. Paradisi R. , Macciocca M., Vicenti R., Rossi S., Morselli-Labate AM, Mastroroberto M, Seracchioli R, Fabbri R. New insights in the selection and management of cancer patients applicants for ovarian tissue cryopreservation. Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–5 2016.

97. Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: A preliminary report. Gynecol Oncol 2001, 81:391-397.

98. Porcu E, Ciotti PM, Venturoli S. Handbook of human oocyte cryopreservation. Cambridge University Press 2013

99. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Ciotti MP, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injectoion of cryopreserved human oocytes. Fertility and Sterility 68; 4, 724-726, 1997.

100. Porcu E, Fabbri R, Petracchi S, Seracchioli R, Ciotti PM, Flamigni C. Ongoing pregnancy after ICSI of epididymal spermatozoa into cryopreserved human oocytes. Journal of Assisted Reproduction And Genetics, 16; 5, 283-285,1999.

101. Porcu E, Fabbri R, Petracchi S, Ciotti PM, Flamigni C. Ongoing pregnancy after intracytoplasmic injecton of testicular spermatozoa into cryopreserved human oocytes. American Journal of Obstetric and Gynecology, 180; 4, 1044-1045, 1999.

102. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Giunchi S, Fratto R, Ciotti PM, Venturoli S, Flamigni C. Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. Molecular and Cellular Endocrinology. Nov; 169, 33, 2000

103. Porcu E. Oocyte freezing. Semin Reprod Med. Sep;19 (3), 221-230, 2001.

104. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocyte cryopreservation in oncological patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2004;113 Suppl 1:S14-6

105. Porcu E, Venturoli S. Progress with oocyte cryopreservation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Jun;18(3):273-9.

106. Porcu E, Bazzocchi A, Notarangelo L, Paradisi R, Landolfo C, Venturoli S. Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes., 2008;15(6):529-35.

107. Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, Moscarini M, Ambrosini G. Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. Reprod Biomed Online, 2008a; 17(2):265-7.

108. Porcu E, Cipriani L, Damiano G, Bazzocchi A, Bianchi A, Albonetti F, Fabbri F, Dall'O' F, Orsili I, Maestri S, Notarangelo L, Rossi S, Orazi L, Venturoli S. Oocyte cryopreservation after ovarian stimulation with gonadotropin and Letrozole to save fertility in breast cancer. 30° Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Munich, Germany – June 29 to 2 July 2014; Abstract. P-287

109. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocytes cryopreservation: a guideline. Fertil Steril, 2013; 99: 37-43.

110. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improbe clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2006, 106:514-523.

111. Revelli, A. et al. Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. Fertil. Steril. 99, 227–230 (2013).

112. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecol Endocrinol. 2013 Nov;29(11):993-6. doi: 10.3109/09513590.2013.819083. Epub 2013 Sep 3.

113. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod. 2010; 25(1): 66-73.

114. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, Pellicer A. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification Fertil Steril., 2010;93(1):268.e11-3

115. Sherman JF. Cryopreservation of Human Semen. In Keel BA, Webster BW (Eds). Handbook of the Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility. CRC Press, Boca Raton, 1990, p. 229.

116. Stern, C. J., Toledo, M. G., Hale, L. G., Gook, D. A. & Edgar, D. H. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 51, 268–275 (2011).

117. Stern, C. J. et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 28, 2996–2999 (2013).

118. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 117: 561e7.

119. Telfer, E. E. & Zelinski, M. B. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. Fertil. Steril. 99, 1523–1533 (2013).

120. Turan V, Bedoschi G, Moy F and Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. Fertil and Steril. 2013; 100, (6).

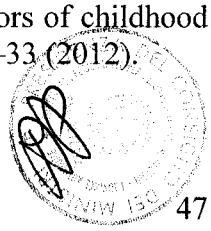
121. Yang D et al. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. Fertil Steril, 2007;87(6):1469.e1-4

122. Wallace HB,a Thomas W. Kelsey, Ph.D.,b and Richard A. Anderson. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 1, January 2016 0015-0282.

123. Waxman, J. H. et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. Cancer Chemother. Pharmacol. 19, 159–162 (1987).

124. 100. Wennerholm UB et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. Hum Reproduc 2009; 24: 2158-2172.

125. 101. Winther, J. F. et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 30, 27–33 (2012).



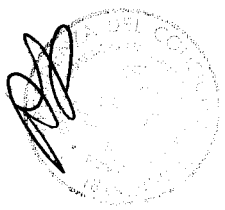
126. Wyrobek, A. J., Schmid, T. E. & Marchetti, F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 31–35 (2005).

127. Zhang Lu, Li-Ying Yan, Xu Zhi, Jie Yan, Jie Qiao. Female Fertility: Is it Safe to "Freeze?" Chinese Medical Journal ¦ February 5, 2015 ¦ Volume 128 ¦ Issue 3.



**APPENDICE**

# PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ



## SINOSSI DEL PERCORSO DI TUTELA DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

1. Constatazione dell'aumento recente progressivo del tasso di sopravvivenza al cancro
2. Conseguente apertura di una prospettiva di fertilità nei/nelle pazienti sopravvissuti al cancro
3. Necessità di protezione della fertilità dal cancro
4. Identificazione dell'esigenza di fertilità dei pazienti da parte dei centri oncologici ed ematologici
5. Invio all'Unità organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità di riferimento regionale e valutazione della eventuale opportuna strategia di protezione-preservazione della fertilità a seconda della diagnosi neoplastica e delle condizioni anatomico e funzionale delle gonadi
6. Le strategie di protezione-preservazione della fertilità annoverano:
   a) Chirurgia conservativa (es tumore borderline ovaio)
   b) Trasposizione ovarica (es in caso di Irradiazione)
   c) Trattamento medico con analoghi del GnRH (riduzione dell'insulto chemioterapico alle gonadi)
   d) Crioconservazione dei gameti maschili (tecnica semplice e poco invasiva sia come raccolta dei gameti sia come procedura di crioconservazione)
   e) Crioconservazione dei gameti femminili (tecnica relativamente semplice preceduta da superovulazione con gonadotropine-analoghi del GnRH ed eventualmente letrozolo da valutare caso per caso)
   f) Crioconservazione del tessuto gonadico maschile (tecnica relativamente complessa in caso di non disponibilità di gameti eiaculati)
   g) Crioconservazione del tessuto gonadico femminile (tecnica complessa, ancora sperimentale da scegliere in caso di mancanza di tempo per la superovulazione o di soggetti prepuberi nei quali sia effettivamente indicata considerando il bilancio costi/benefici)
7. Il Centro organizzativo di Medicina e Chirurgia della Fertilità di riferimento Regionale, a seconda della propria organizzazione, e del bacino di utenza, e della tecnica di protezione-preservazione della fertilità, può scegliere di eseguire al proprio interno la strategia prescelta o di indirizzare l'esecuzione materiale ad un Centro Satellite di Preservazione della Fertilità (Banca) autorizzato per questi fini. La Banca dovrà avere i requisiti stabiliti al cap. 8 del documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" e, in particolare, quelli previsti al punto 8.1.2.
8. È ipotizzabile che il numero di Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità sia di 1 ogni circa 5 milioni di abitanti e, pertanto, circa 10 nel territorio nazionale dislocati per Regioni o aggregazioni di Regioni.



9. L'Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità identificata dalla Regione/aggregazioni di Regioni sarà il punto di riferimento per i Centri Oncologici ed ematologici, ed in particolare per l'utenza, mettendo a disposizione un numero telefonico dedicato con personale esperto nel valutare le richieste e con presa in carico dei pazienti entro 48-72 ore

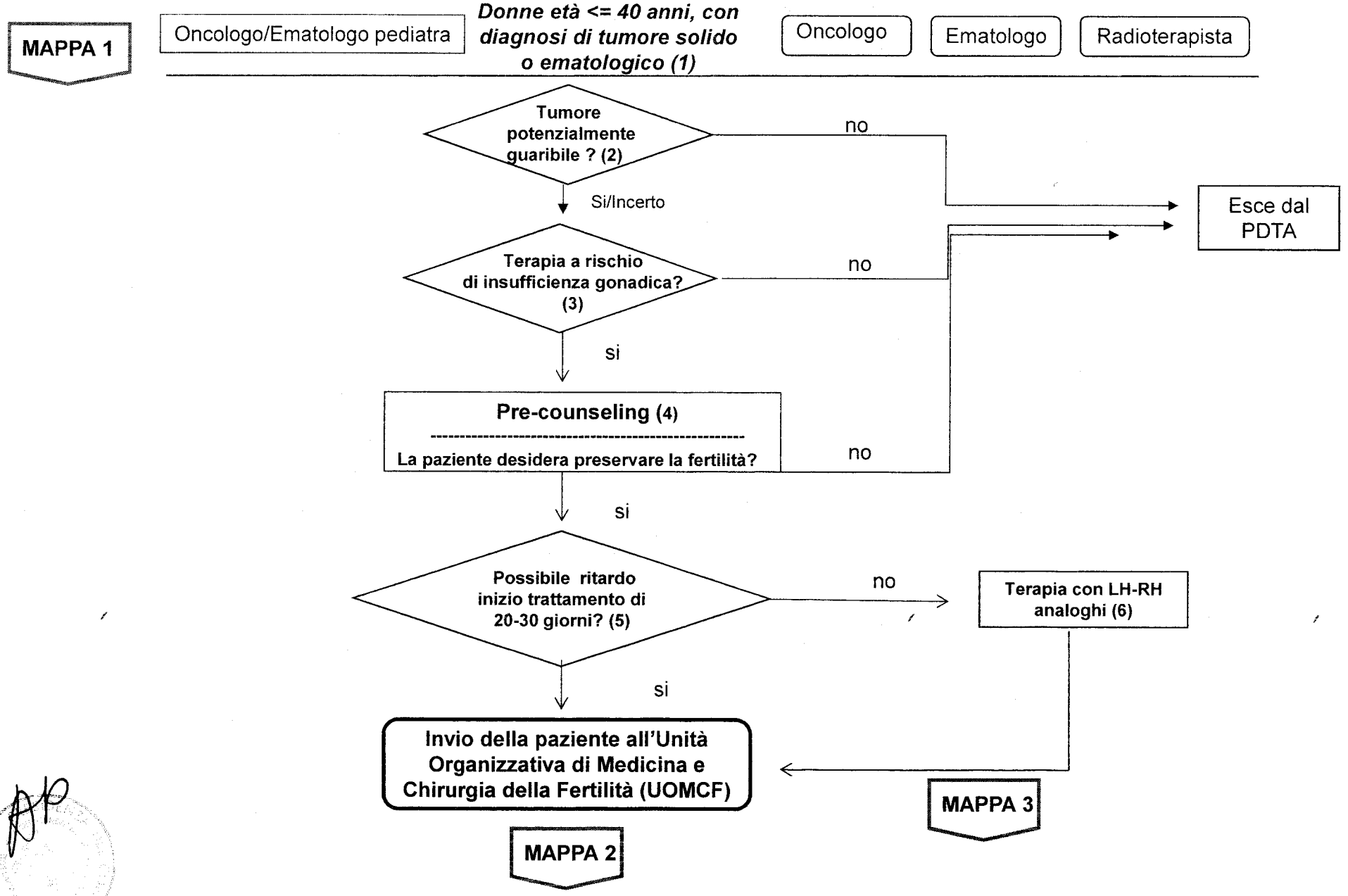
10. L'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità si farà carico del follow up post interventi dei pazienti con verifica periodica della riserva gonadica e disponibilità all'eventuale ripristino della fertilità se necessario con procedure chirurgiche (es reimpianto tessuto gonadico) o di procreazione medicalmente assistita con gameti crioconservati o freschi (a seconda della riserva funzionale residua)

11. L'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità resterà costantemente in contatto e a disposizione del Centro Oncologico ed ematologico di Riferimento per ogni eventuale variazione della prognosi neoplastica.

12. Attività formativa. Verrà organizzata un' attività formativa sulla Fertilità per Oncologi e Medici di Medicina Generale come da Piano Nazionale della Fertilità del Ministero della Salute

13. Indicatori di Qualità. Verranno stabiliti indicatori di qualità che valutino i tempi di risposta delle strutture, il numero di trattamenti, i risultati ottenuti incluse le gravidanze ed i follow up dei bambini nati ecc




MAPPA 1
Oncologo/Ematologo pediatra
Donne età <= 40 anni, con diagnosi di tumore solido o ematologico (1)
Oncologo
Ematologo
Radioterapista
Tumore potenzialmente guaribile ? (2)
no
Si/Incerto
Esce dal PDTA
Terapia a rischio di insufficienza gonadica? (3)
no
si
Pre-counseling (4)
La paziente desidera preservare la fertilità?
no
si
Possibile ritardo inizio trattamento di 20-30 giorni? (5)
no
Terapia con LH-RH analoghi (6)
si
Invio della paziente all'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità (UOMCF)
MAPPA 3
MAPPA 2

**NOTE ALLA MAPPA 1**
**PAZIENTE CON DIAGNOSI DI TUMORE, CHE NECESSITA DI TRATTAMENTI POTENZIALMENTE GONADOTOSSICI, IN ETA' FERTILE (<= a 40 anni).**

**Nota 1.** questo PDTA è indirizzato a persone dalla pubertà ai 40 anni. Per eventuali soggetti in età prepubere, la raccolta di tessuto ovarico in laparoscopia, sarà di volta in volta valutato insieme ai genitori del minore.

**Nota 2.** E' a carico dello specialista che ha in cura la paziente, valutare la prognosi del tumore.

**Nota 3.** E' a carico dello specialista che ha in cura la paziente, una volta stabilito il tipo di trattamento oncologico, definire il grado di potenziale tossicità gonadica e attivare il percorso per garantirne la preservazione della fertilità. E' prevista una specifica formazione per garantire a tutti i pazienti oncologici l'applicazione del PDTA, ove indicato.

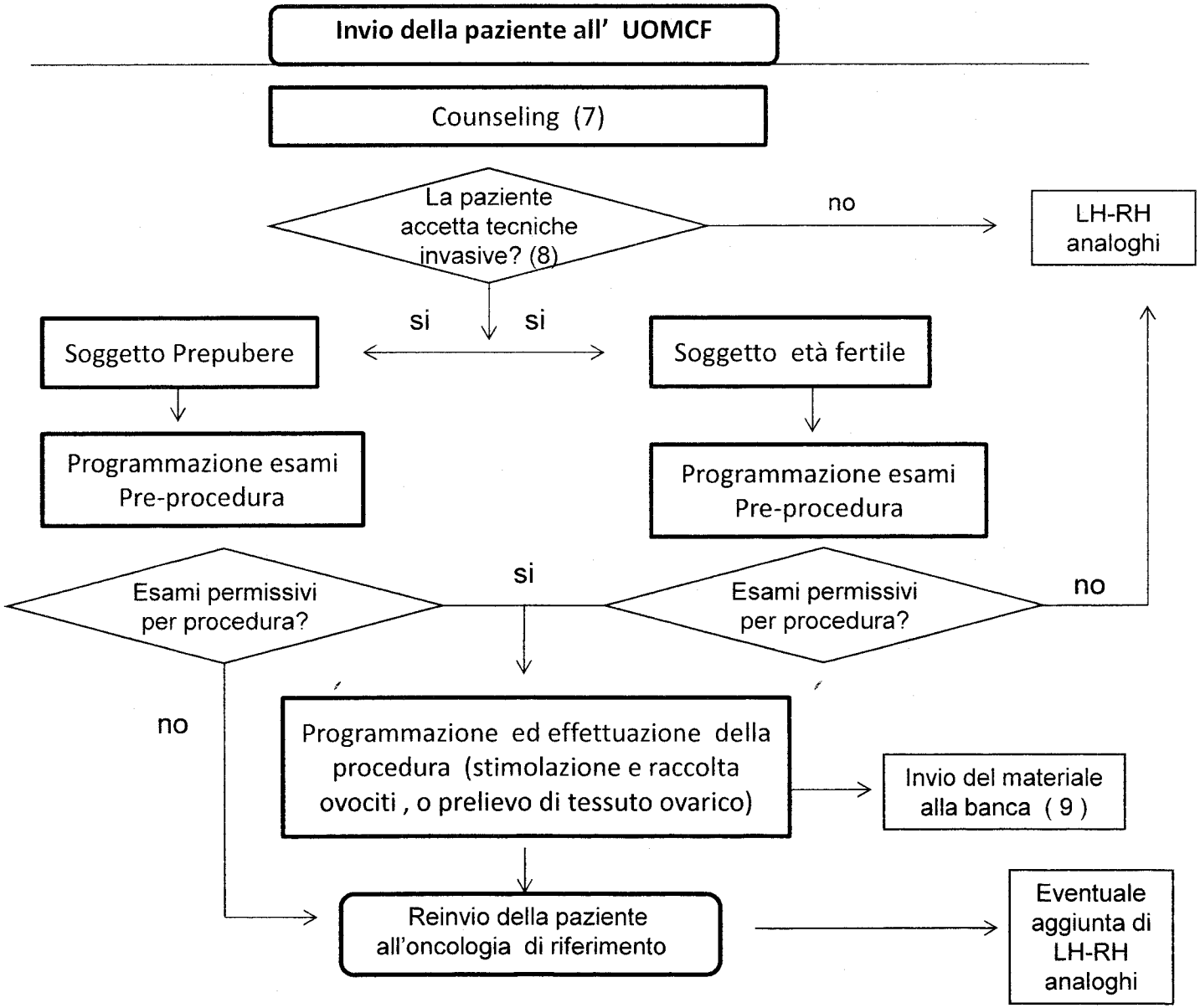
**Nota 4.** Questo pre-counseling va effettuato presso il centro di oncologia che ha in cura la paziente. E' consigliabile che l'oncologo (o al pediatra oncologo, o al radioterapista, o al chirurgo-in base al tipo di tumore), sia coadiuvato dallo psicologo. Il pre-counseling permette di identificare se la paziente è desiderose di sottoporsi a procedure invasive, evitando l'invio all'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della fertilità (UOMCF) di pazienti non interessate. L'obiettivo è quello di garantire a tutte le potenziali pazienti di mantenere la fertilità. L'invio all'UOMCF deve garantire una rapida presa in carico. Ogni centro di oncologia dovrà pertanto dotarsi di una procedura scritta, condivisa con l'UOMCF nella quale vanno definiti, tempi e modalità della presa in carico, sia per femmine che per maschi.

**Nota 5.** Devono essere garantiti i tempi massimi di effettuazione della presa in carico e delle procedure, con appuntamento entro massimo 72 ore. Viene proposto un tempo massimo di 30 giorni dalla segnalazione del/della paziente all'UOMCF, al reinvio in oncologia, per inizio trattamento antitumorale.

**Nota 6.** Se la paziente non desidera effettuare procedure invasive di preservazione della fertilità, verrà proposto un trattamento con LH-RH analoghi.

## PAZIENTE CON TUMORE DESIDEROSA DI PRESERVARE LA FERTILITA'

**MAPPA 2**



**NOTE ALLA MAPPA 2.**
**PAZIENTE CON TUMORE DESIDEROSA DI PRESERVARE LA FERTILITA'. INVIO DELLA PAZIENTE ALL'UOMCF.**

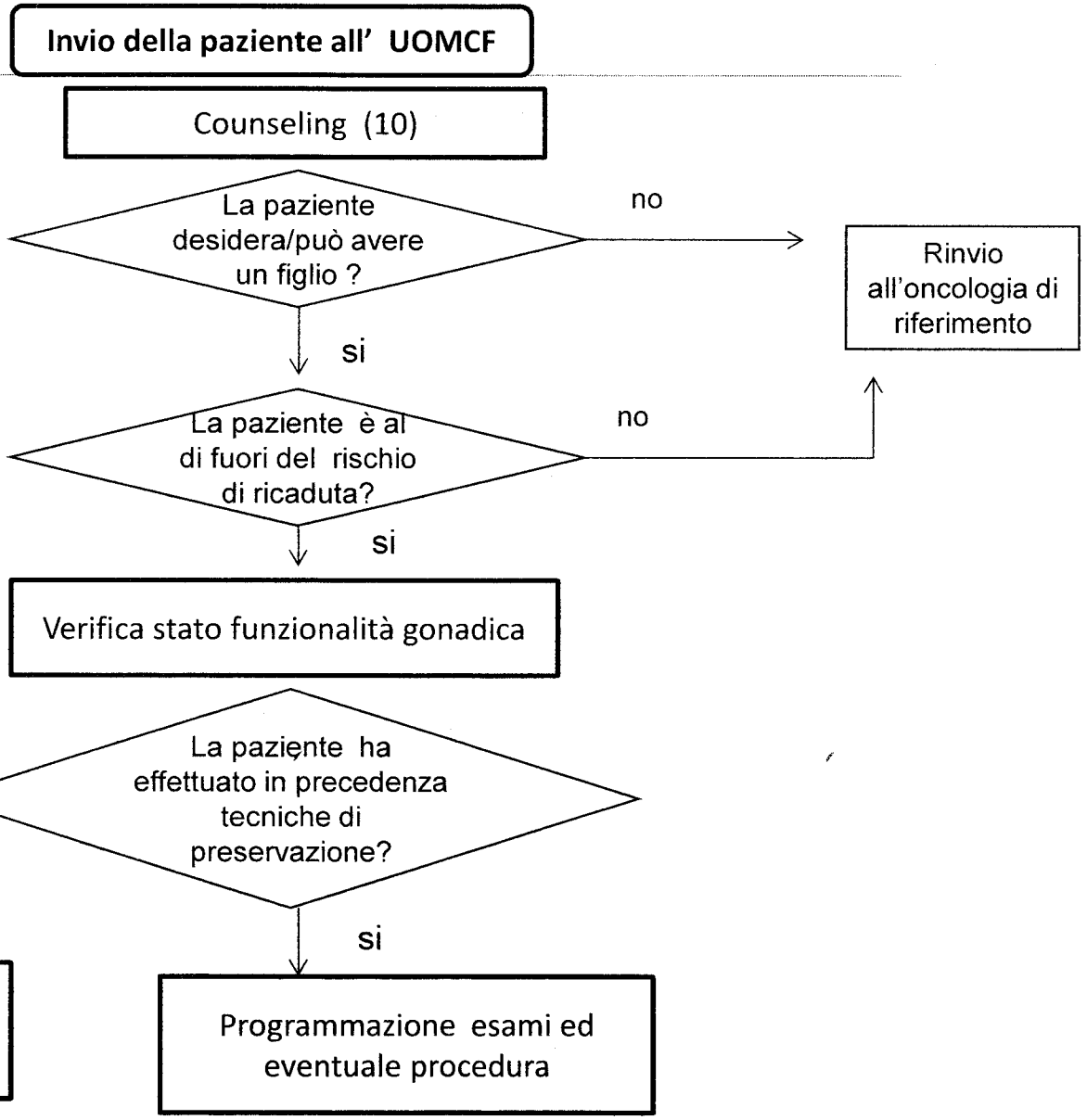
**Nota 7.** Il counseling sarà effettuato presso l'UOMCF, dove è presente un team multidisciplinare dedicato; in quell'occasione sarà valutata l'idoneità del soggetto per le varie tecniche di preservazione della fertilità.

**Nota 8.** Nel colloquio il medico dell'UOMCF proporrà alla paziente le diverse opzioni.

**Nota 9.** L'UOMCF deve garantire in proprio, o tramite accordo scritto con Biobanca del SSN o struttura accreditata, la conservazione del materiale in conformità alle direttive vigenti .

## PAZIENTE IN ETA' FERTILE SOTTOPOSTA A TRATTAMENTI ANTITUMORALI GONADOTOSSICI

**MAPPA 3**



**NOTE ALLA MAPPA 3**
**PAZIENTE IN ETA' FERTILE SOTTOPOSTA A TRATTAMENTI ANTITUMORALI GONADOTOSSICI. INVIO DELLA PAZIENTE ALL'UOMCF**

**10.** E' compito dell'oncologo, valutare in relazione al tempo intercorso dalla diagnosi e al rischio di recidiva, e al desidera della paziente, di inviare la paziente all'UOMCF.

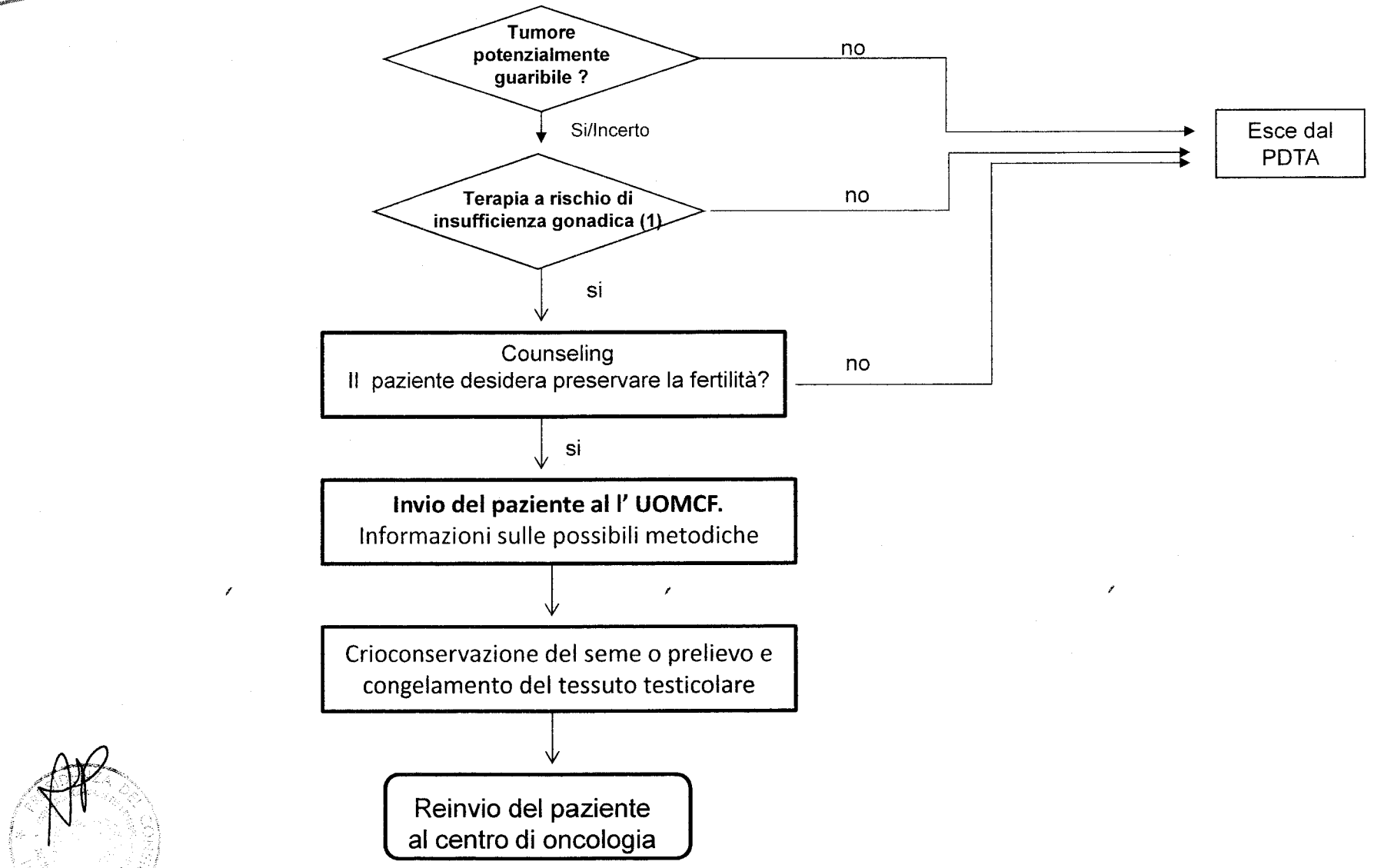
**11-** Per pazienti con tumori endocrino sensibili (in particolare carcinoma della mammella), i dati di sicurezza della procedura di stimolazione ovarica senza successiva chemioterapia sono ad oggi molto limitati (Goldrat et al EJC 2015). E' necessario che questo aspetto venga comunicato e condiviso con la paziente.

**MAPPA 4**

Andrologo/Oncologo/Ematologo
Pediatra

***Uomini con diagnosi di tumore solido o ematologico***

Oncologo | Ematologo | Radioterapista



**Oggetto:** Recepimento Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep. Atti n. 27/CSR. Individuazione dei centri per la presa in carico integrata del paziente e per l'esecuzione del PDTA.

## IL PRESIDENTE IN QUALITÁ DI COMMISSARIO AD ACTA

**VISTA** la legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

**VISTO** lo Statuto della Regione Lazio;

**VISTA** la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018 con la quale il Presidente della Regione Lazio Dott. Nicola Zingaretti è stato nominato Commissario ad Acta per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel piano di rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

**VISTA** la Legge Regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;

**VISTO** il Regolamento Regionale 6 settembre 2001, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

**VISTA** la Deliberazione della Giunta Regionale n. 271 del 5/6/2018 concernente "*Conferimento dell'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1. Approvazione schema di contratto*" con la quale è stato conferito l'incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione sociosanitaria al Dott. Renato Botti;

**VISTI**:

- il Decreto Legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992 e successive modificazioni ed integrazioni;
- il Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997;
- la legge 19 febbraio 2004, n. 40 recante "*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*";
- il decreto del Ministero della salute del 21 luglio 2004 "*Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita*" pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, serie generale, n. 191 del 16 agosto 2004;
- 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 di cellule umani*";
- l'art. 3 comma 1, del Decreto Legislativo 6 novembre 2007 n. 191, che definisce gli istituti dei tessuti tra i quali sono comprese le strutture sanitarie autorizzate denominate Centri PMA;
- il Decreto del Ministero della Salute del 11 aprile 2008 recante "*Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita*" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 30 aprile 2008, n. 101;
- 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** altresì:

- Legge Regionale 3 marzo 2003, n. 4, e successive modifiche e integrazioni;
- Regolamento Regionale 26 gennaio 2007, n. 2, e successive modifiche e integrazioni;
- Regolamento Regionale 13 novembre 2007, n.13;
- Decreto del Commissario ad Acta n. U0090 del 10 novembre 2010 concernente l'approvazione dei requisiti minimi autorizzativi per l'esercizio delle attività sanitarie e socio sanitarie, con il quale è stato avviato, tra l'altro, il procedimento di accreditamento definitivo;
- Decreto del Commissario ad Acta n. U0008 del 10 febbraio 2011 che modifica e integra il Decreto del Commissario ad Acta U0090/2010;

**TENUTO CONTO** che la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 15 marzo 2012, ha sancito l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome 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*", ferma restando l'autonomia organizzativa delle singole Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

**VISTO** il Decreto del Commissario *ad acta* n. U00054 del 27/02/2013 "*Recepimento dell'Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 15 marzo 2012 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*";

**VISTO** il Decreto del Commissario *ad acta* n. U00140 del 7/05/2013 "*Modalità e termini per la presentazione alla Regione Lazio della domanda volta alla conferma o al rilascio di nuova autorizzazione all'esercizio di attività di Procreazione Medicalmente Assistita, ai sensi della Legge Regionale n. 4/2003 e successive modifiche e integrazioni,* con il quale la Regione ha avviato il percorso di conferma dell'autorizzazione all'esercizio dei centri PMA;

**VISTO** il decreto del Ministero della Salute del 1 luglio 2015 "*Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita"* pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 14 luglio 2015 contenente la versione aggiornata delle Linee Guida dell'11 aprile 2008;

**VISTA** la determina dell'Agenzia italiana del farmaco 4 agosto 2016 recante "*Sostituzione del testo della Nota 74 di cui alla determinazione del 27 aprile 2010*" che ha aggiornato la nota 74 in ordine alla possibilità di utilizzo, a carico del SSN, dei farmaci per la preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbono sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente;

**VISTO** il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 recante "*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza*" di cui all'art. 1, comma 7, del D.Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502, che promuove le azioni del SSN verso il principio di appropriatezza anche attraverso l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e linee guida condivisi;

**VISTA** l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano relativa al "*Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattie del cancro – Anni 2011-2013*" Rep. Atti n. 21/CSR del 10 febbraio 2011;

**VISTA** l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "*Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro - Anni 2014-2016*" (Rep.n.144/CSR del 30 ottobre 2014);

**RICHIAMATI** i decreti del Commissario ad Acta n. U00038 del 3/02/2015, n. U000419 del 4/09/2015, n. U00358 del 28/08/2017 con i quali la Regione Lazio ha individuato le reti specialistiche disciplinari in ambito oncologico;

**VISTO** altresì il decreto del Commissario ad Acta n. U00549 del 18/11/2015 con il quale è stata istituita la rete specialistica disciplinare di Genetica Medica nonché approvato il documento relativo alla "Rete dei laboratori di Genetica Medica della Regione Lazio";

**RITENUTO** che le reti specialistiche disciplinari, si configurano come reti che interagiscono con le altre reti assistenziali, con cui stabiliscono regole per la consulenza collegata, per procedere a percorsi diagnostici integrati e che pertanto l'organizzazione di ogni singola rete deve essere coerente e funzionale al funzionamento delle altre reti assistenziali;

**RICHIAMATO** il principio generale secondo il quale l'obiettivo di guarigione dal cancro deve prevedere la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione delle coppie e che i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) rappresentano uno strumento necessario a delineare, rispetto ad una o più patologie o problema clinico, il migliore percorso praticabile all'interno di una organizzazione o più organizzazioni, per la presa in carico del paziente e della sua famiglia;

**RILEVATO** che il documento approvato in data 21 febbraio 2019 Rep.Atti n. 27/CSR dalla Conferenza Stato Regioni concernente "*Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità*" indica anche i criteri per l'individuazione delle banche autorizzate e delle Strutture deputate alla conservazione della fertilità;

**DATO ATTO** che, in esito al percorso avviato con il Decreto del Commissario *ad acta* n. U00140 del 7/05/2013, nella Regione Lazio sono attivi quattro centri di PMA pubblici che eseguono tecniche di procreazione medicalmente assistita secondo gli standard previsti;

**RILEVATO** che:

- presso l'Istituto I.R.C.S.S. IFO - Regina Elena, dall'anno 2011 è operativo un percorso di preservazione della fertilità in donne affette da patologie oncologiche e nello specifico è attiva una Banca del Tessuto Ovarico per lo stoccaggio ed il successivo reimpianto autologo del tessuto e che detta Banca ha effettuato le prove di validazione delle procedure e dei protocolli adottati, anche con pregressa attività di ricerca e sperimentazione;
- presso il Policlinico Umberto I, dall'anno 1994 è attiva una Banca finalizzata alla crioconservazione del seme e del tessuto testicolare in pazienti affetti da patologie oncologiche ed altre patologie atte a compromettere la fertilità maschile collegata funzionalmente con i centri di Oncologia ed onco ematologia della regione;
- presso la Asl Roma 2 - Ospedale Sandro Pertini è attivo un Centro di P.M.A. nel quale è già attivo un percorso di preservazione della fertilità in donne affette da patologie oncologiche con annessa Banca Ovociti al fine di consentire il prelievo, lo stoccaggio ed il successivo utilizzo dei propri gameti crioconservati per una eventuale tecnica di fecondazione assistita omologa;

- che, a seguito di protocolli già in essere tra l'ASL RM2 - Centro di P.M.A. dell'ospedale Sandro Pertini e l'Istituto I.R.C.S.S. IFO - Regina Elena, dove insiste la Banca del Tessuto Ovarico, è già attivo un "*Polo Funzionale Integrato di Oncofertilità*" finalizzato alla presa in carico per la preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie a rischio di esaurimento funzionale delle gonadi;

**RITENUTO** che questa modalità operativa possa costituire un valido presupposto per la realizzazione di una rete assistenziale che preveda il coinvolgimento di più centri per la realizzazione di un percorso strutturato atto ad assicurare all'assistito l'accesso informato e la fruizione appropriata dei servizi finalizzati alla preservazione della fertilità per i pazienti affetti da patologie che possono comportare esaurimento funzionale dei gameti a seguito di malattie e /o terapie oncologiche;

**RITENUTO** che, nell'ambito della programmazione sanitaria regionale, i seguenti centri: Istituto I.R.C.S.S. IFO - Regina Elena, Policlinico Umberto I e Centro di P.M.A dell'Ospedale Sandro Pertini, attraverso l'attività svolta all'interno dei rispettivi servizi - Banca del Tessuto Ovarico, Banca per la crioconservazione del seme e tessuto testicolare e Banca ovociti, rispondano ai requisiti previsti dal documento allegato "*Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità*" sia in termini di attività, volumi ed esiti, esperienza pregressa e procedure validate;

**RITENUTO** di approvare il percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità contenuto nel documento allegato, quale strumento per assicurare la presa in carico nonché uniformità di trattamento per i pazienti affetti da neoplasie maligne all'interno dei previsti centri;

**STABILITO** che all'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico del SSR;

per i motivi illustrati in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

**DECRETA**

- di recepire l'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep.Atti n. 27/CSR;

- di approvare il percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità contenuto nel documento allegato, quale strumento per assicurare la presa in carico nonché uniformità di trattamento per i pazienti affetti da neoplasie maligne all'interno dei previsti centri;

- di individuare, nell'ambito della programmazione sanitaria regionale, i seguenti centri per la tutela dell'oncofertilità: Istituto I.R.C.S.S. IFO - Regina Elena, Policlinico Umberto I e Ospedale Sandro Pertini, attraverso l'attività svolta all'interno dei rispettivi servizi - Banca del Tessuto Ovarico, Banca per la crioconservazione del seme e tessuto testicolare e Banca ovociti, per la presa in carico e la realizzazione del percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità;

segue decreto n. U00182 del 03 GIU. 2019

- di stabilire che, con successivo ed apposito atto, che tenga conto degli indirizzi metodologici regionali in tema di definizione dei PDTA e sull'interazione tra operatori nel passaggio del paziente tra i diversi snodi della rete assistenziale, saranno definiti protocolli operativi per consentire il collegamento funzionale tra i centri per la tutela dell'oncofertilità di cui al presente atto e le reti specialistiche disciplinari, in particolare quella oncologica, in coerenza con le Raccomandazioni ONCOFERTILITÀ 2016;

- di stabilire che all'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico del SSR.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

NICOLA ZINGARETTI

[redacted]

Allegato "1" al DECRETO N. 00182/2019

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla proposta del Ministero della salute recante il documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità".

Rep. Atti n. 27/CSR del 21 febbraio 2019

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

Nella odierna seduta 21 febbraio 2019:

VISTI gli articoli 2, comma 1, lettera *b*) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge 19 febbraio 2004, n.40, recante "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" e, in particolare, l'articolo 17;

VISTA la determina dell'Agenzia italiana del farmaco 4 agosto 2016, recante "Sostituzione del testo della Nota 74 di cui alla Determinazione del 27 aprile 2010", che ha aggiornato la nota 74 in ordine alla possibilità di utilizzo, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci per la preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente, con l'intento ultimo di perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro che preveda la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza", di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che indirizza le azioni del Servizio Sanitario Nazionale verso il rispetto del principio di appropriatezza e la individuazione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e linee guida, in particolare, l'articolo 24, lettera *i)* e l'allegato 4;

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro - Anni 2011- 2013" (Rep. Atti n. 21/CSR del 10 febbraio 2011);

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il *burden* del cancro - Anni 2014-2016" (Rep. Atti n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 10 luglio 2014 concernente il "Nuovo Patto per la Salute 2014-2016" (Rep. Atti n. 82/CSR);

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 13 novembre 2014 sul documento recante "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2014-2018" (Rep. Atti n. 156/CSR);

VISTA la nota del 25 ottobre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso la proposta di documento in epigrafe, diramata dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza in data 31 ottobre 2017;

VISTA la nota del 1 dicembre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una versione modificata nei punti 8.1.1 e 8.1.2 lettera *a*) del documento precedentemente trasmesso, partecipato alle regioni con nota del 1 dicembre 2017;

VISTA la nota del 14 maggio 2018, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione del documento, partecipato alle Regioni con nota del 18 maggio 2018 con contestuale richiesta di assenso tecnico;

CONSIDERATO che, a seguito dell'insediamento della nuova compagine governativa, in data 1 febbraio 2019, il Ministero della salute ha chiesto di proseguire l'iter istruttorio del provvedimento;

CONSIDERATO altresì che, nel corso della riunione tecnica, il Ministero e le Regioni sono addivenuti ad una posizione condivisa sul documento, trasmesso nella versione definitiva dal Ministero della salute in data 20 febbraio 2019;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

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

PREMESSO CHE

- i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) sono strumenti che permettono di delineare, rispetto ad uno o più patologie o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno di un'organizzazione e tra organizzazioni per la presa in carico del paziente e della sua famiglia;

- i PDTA rappresentano uno strumento indispensabile di *clinical governance*, in quanto garantiscono equità di accesso alle cure e uniformità di comportamenti tra operatori, agevolando, nel contempo, l'appropriatezza organizzativa;

- la funzione riproduttiva ha caratteristiche peculiari che la differenziano dall'attività di altri apparati dell'organismo umano e si colloca al centro della progettualità stessa della vita umana;

- il Piano nazionale per la fertilità del 2015, predisposto all'esito dei lavori del "Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità", dedica una particolare attenzione alla tutela e alla conservazione della fertilità nel paziente oncologico, auspicando tra l'altro la definizione di un percorso clinico-assistenziale per la preservazione della fertilità di tale paziente;

- un percorso clinico – assistenziale specifico va contestualizzato nell'organizzazione territoriale regionale e adeguatamente monitorato ai fini della valutazione dell'efficacia a medio e lungo periodo;

- il Consiglio superiore di sanità ha espresso parere favorevole, nella seduta del 7 giugno 2017, sul documento "*Tutela della fertilità nei pazienti oncologici*", che riporta in appendice "*Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità*", nel quale si propone una definizione di PDTA per la tutela della fertilità e descrive gli elementi costitutivi di tale percorso, relativi ai pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità, che potranno poi avere una diversa articolazione nei vari contesti locali in cui verranno sviluppati anche in relazione ad esigenze specifiche dei bisogni e dei sistemi;

SI CONVIENE

1. Sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità", allegato A, parte integrante del presente atto, al fine di consentire di addivenire a una scelta consapevole e appropriata rispetto alla specificità della patologia e all'età;

2. Sulla definizione da parte delle singole Regioni, Province autonome dell'anzidetto percorso che avviene nel quadro della rispettiva programmazione assistenziale e nel rispetto della connessa programmazione economico finanziaria, in riferimento alle risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente;

3. Che ai fini di cui al punto 2., le Unità di medicina e chirurgia della fertilità, menzionate nel Piano nazionale della fertilità e nell'allegato A devono intendersi quali articolazioni super specialistiche di preesistenti Unità operative, semplici o complesse, mediche o chirurgiche ovvero funzioni organizzative trasversali al percorso di cura per la tutela della fertilità;

4. Che ai fini di cui al punto 2., i Centri di oncofertilità menzionati nell'allegato A devono intendersi quali servizi integrati nella rete ospedaliera, all'interno delle Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità, e nodi cruciali della rete oncologica dotati di tutte le professionalità, che offrono tutte le alternative terapeutiche per preservare la fertilità e per rispristinare la fertilità dopo remissione della patologia di base. Gli elementi caratterizzanti tali Centri saranno introdotti nella definizione della rete oncologica nazionale;

5. Che il Centro nazionale trapianti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del citato decreto legislativo n. 191 del 2007, definisce linee guida rivolte alle banche di cui al paragrafo 8 dell'allegato A, allo scopo di uniformare i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici e gli *standard* di attività sul territorio nazionale, nonché a verificare l'applicazione dei criteri e dei parametri previsti nelle anzidette linee guida;

6. Che all'attuazione del presente accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
CONS. Eu[redacted]

IL PRESIDENTE
Sen. Erika Stefani
[redacted]

ALLEGATO A

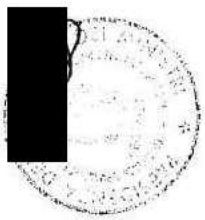
# TUTELA DELLA FERTILITA'
# NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

**In Appendice**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ**

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE I E SESSIONE II
SEZIONI CONGIUNTE II E V

GIUGNO 2017 – MAGGIO 2018



## INDICE


| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Introduzione | pag | 3 |
| 2. | Effetti dei chemioterapici sulle gonadi | " | 5 |
| 3. | Effetti della radioterapia sulle gonadi | " | 9 |
| 4. | Gravidanze in pazienti sottoposte a chemio e radioterapia | " | 10 |
| 5. | Metodiche di tutela della fertilità | " | 12 |
| | 5.1 Trasposizione ovarica | " | 14 |
| | 5.2 Schermatura gonadica durante radioterapia | " | 14 |
| | 5.3 Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici | " | 14 |
| | 5.4 Crioconservazione degli ovociti | " | 16 |
| | 5.4.1 Carcinoma mammario | " | 20 |
| | 5.4.2 Pazienti portatrici di BRCA1 e BRCA2 | " | 23 |
| | 5.4.3 Carcinoma endometriale | " | 23 |
| | 5.4.4 Carcinoma ovarico | " | 23 |
| | 5.4.5 Tumore ovarico border – line | " | 24 |
| | 5.4.6 Tempistica della stimolazione ormonale | " | 24 |
| | 5.5 crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro | " | 25 |
| | 5.6 crioconservazione del tessuto ovarico | " | 25 |
| 6. | Confronto fra diverse tecniche di preservazione della fertilità nella donna | " | 29 |
| 7. | Metodiche di tutela della fertilità nell'uomo | " | 30 |
| | 7.1 Crioconservazione del seme | " | 30 |
| | 7.2 Modalità di effettuazione della crioconservazione | " | 32 |
| | 7.3 Crioconservazione del tessuto testicolare | " | 33 |
| | 7.4 Soppressione testicolare con analoghi del GnRH | " | 34 |
| 8. | Istituti autorizzati e metodi di individuazione | " | 35 |
| | 8.1 Percorso per l'individuazione delle banche autorizzate, compiti | " | 35 |
| | 8.1.1 Strutture deputate alla conservazione della fertilità | " | 35 |
| | 8.1.2 Criteri per l'individuazione delle banche | " | 35 |
| | 8.2 Requisiti di qualità e sicurezza della banca di crioconservazione | " | 36 |
| | 8.2.1 Organizzazione della banca | " | 36 |
| | 8.2.2 Sistema di gestione della qualità | " | 36 |
| | 8.3 Informazioni ai cittadini | " | 37 |
| | 8.4 Normativa europea e nazionale di riferimento | " | 38 |
| 9. | Bibliografia | " | 40 |


## Appendice

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ – sinossi, mappe e note**



## 1. INTRODUZIONE

I notevoli avanzamenti nella diagnosi e nella terapia delle patologie neoplastiche hanno portato ad un notevole incremento dei tassi di sopravvivenza (32% per le neoplasie diagnosticate tra il 1996 e il 2003 secondo i dati dell'American Cancer Society). La prevalenza di pazienti sopravvissute al cancro tra le giovani donne di età compresa tra 15 e 45 anni è passata da 1 su 1000 nell'anno 2000 a 1/250 nel 2010. Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni; su un totale di 254.979 nuovi casi registrati nel 2010, i pazienti al di sotto dei 40 anni sono 7.828, con netta prevalenza del sesso femminile (4897 donne vs 2931 uomini). Le forme più comuni di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono il carcinoma mammario, i tumori della tiroide, il melanoma, il carcinoma della cervice uterina e il carcinoma del colon-retto. L'aumento della sopravvivenza in queste pazienti, associato allo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza (in Italia la percentuale di gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996, ed è stimata al 25% nel 2025) rendono mandatorie la valutazione e la prevenzione degli effetti a lungo termine delle terapie antineoplastiche, che comprendono il possibile esaurimento ovarico precoce.

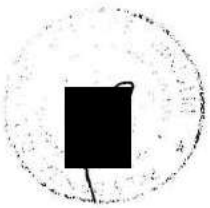
E' importante sottolineare che la fertilità femminile può risultare compromessa anche in presenza di una attività mestruale ciclica. Infatti un qualsiasi declino della riserva ovarica, che non si traduce necessariamente in amenorrea, può determinare minori chances di concepimento e un accorciamento della vita fertile. La crescente complessità dei trattamenti oncologici integrati, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica una maggior attenzione alla qualità di vita a lungo termine, compresa la riproduzione.

Studi strutturali e ultrastrutturali eseguiti su biopsia ovarica in ragazze sottoposte a chemioterapia hanno dimostrato lesioni piuttosto eterogenee delle gonadi (Marcello,1990; Nicosia 1984). La severità delle lesioni dipende da diversi fattori ma sembra legata principalmente allo stadio funzionale della gonade stessa (prepubere o postpubere) al momento della terapia.

Nelle bambine in età prepuberale la lesione strutturale più frequentemente osservata è rappresentata dalla fibrosi corticale. I follicoli sono danneggiati in maniera variabile: si possono riscontrare quadri in cui c'è una riduzione del numero di follicoli primordiali, fino alla completa assenza di follicoli. Se la biopsia ovarica viene eseguita a distanza di pochi giorni dalla fine del trattamento antineoplastico si possono evidenziare ovociti necrotici e foci emorragici. Studi ultrastrutturali eseguiti su queste giovani pazienti hanno rilevato la presenza di alterazione a livello della componente stromale mentre la componente follicolare presenta una normale morfologia: la cellula uovo è di normale dimensione, così come gli organelli intracitoplasmatici, il rapporto tra ovocita e cellule follicolari è conservato. La situazione si modifica in maniera rilevante quando si considerano ragazze in età puberale o post-puberale: il danno stromale è più diffuso con numerose banderelle di collagene, il numero di follicoli primordiali è ridotto in maniera rilevante sebbene, quando riscontrati, gli ovociti e le cellule follicolari siano risultate normali. La componente vascolare è coinvolta con alterazione delle cellule endoteliali, fibrosi dello stroma pericapillare, irregolarità dei lumi vasali.

Il danno gonadico dopo trattamento antineoplastico è variabile ed è in funzione di:

1. Età della paziente al momento in cui si sottopone alla terapia.
2. Tipo, dose, durata e via di somministrazione della terapia antineoplastica
3. Eventuale associazione di terapia endocrina adiuvante
4. Precedente infertilità



L'età al momento della terapia antineoplastica è un fattore molto importante ai fini delle alterazioni a carico delle ovaia. Alla nascita il patrimonio follicolare è di 952.000 follicoli. Questi follicoli andranno incontro a progressiva riduzione durante gli anni finché, a circa 37,5 ±

1.2 anni, viene raggiunto un livello soglia di 25.000 follicoli in corrispondenza del quale inizia la perimenopausa. Nelle ovaia di donne in menopausa (50 ± 1 anni) sono riscontrabili all'incirca 1000 follicoli (Gosden,1985 Feddy,1992).

In base a queste osservazioni appare chiaro che terapie aggressive che diminuiscono il patrimonio follicolare possano associarsi più frequentemente all'insorgenza di menopausa precoce in pazienti di età avanzata. Quando la terapia viene eseguita in bambine molto piccole (età inferiore a tre anni) la riduzione del patrimonio follicolare non è molto severa. Il follicolo quiescente, infatti, è più resistente ai danni indotti dagli agenti antineoplastici. Al contrario, quando le pazienti sono in età fertile, i danni vascolari e stromali sono tali da rendere più frequente la perdita della fertilità e il rischio di menopausa precoce (Meirow, 2000).

Uno studio condotto da Horning conferma l'importanza dell'età al momento del trattamento antineoplastico, sulla determinazione del rischio di esaurimento ovarico precoce.

L'amenorrea conseguente ai trattamenti può non essere permanente, ma risolversi nel tempo quando il danno ovarico non è irreversibile. Ciò è stato dimostrato dall'insorgenza di gravidanze in pazienti che presentavano amenorrea e sintomi della menopausa dopo radio e chemioterapia (Horning, 1981). Anche in questo caso gioca un ruolo preponderante l'età della paziente al momento della terapia.

Questi risultati sono stati confermati anche da studi più recenti in cui le pazienti che conservano la funzionalità ovarica dopo terapie antineoplastiche risultano essere significativamente più giovani rispetto a quelle che sono andate incontro a menopausa precoce: 27.4 ± 8.3 anni Vs 34.7 ± 8 anni (Nicosia,1985; Marcello 1990).

[redacted]

## 2. EFFETTI DEI CHEMIOTERAPICI SULLE GONADI

Il razionale dell'utilizzo dei chemioterapici nella cura dei tumori, è la loro capacità di indurre danno nelle cellule in attiva replicazione. Tali farmaci danneggiano però anche le altre cellule dell'organismo dotate di elevato turn-over come le cellule gonadiche. I vari chemioterapici hanno tossicità diversa (Gradishar, 1989; Linee guida AIOM, 2016) (tabella 1)

***Tabella 1. Rischio stimato di amenorrea persistente in relazione all'utilizzo dei singoli agenti chemioterapici o di diverse associazioni in pazienti di età diverse (AIOM, 2016).***

| **Tabella 1.** | |
|---|---|
| Grado del rischio | Trattamento |
| Rischio elevato (>80%) | - Trapianto di cellule staminali emopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano<br>- Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie<br>- CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età> 40 anni |
| Rischio intermedio | - CMF, CAF, CEF per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni<br>- AC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni<br>- AC o EC: taxani |
| Rischio basso (<20%) | - ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)<br>- CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone)<br>- CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone)<br>- AML (antraci cline/citara bina)<br>- ALL (polichemioterapia)<br>- CMF, CAF, CEF, 6 cicli di una donna con età < 30 anni<br>- AC 4 cicli in una donna di età < 40 anni |
| Rischio molto basso o assente | - vincristina<br>- metotrexate<br>- fluorouracile |
| Rischio sconosciuto | - taxani<br>- oxaliplatino<br>- irinotecan<br>- anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)<br>- inibitori della tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib) |

Gli agenti alchilanti accelerano la comparsa della menopausa soprattutto fra le pazienti in età riproduttiva avanzata. Numerosi studi hanno confermato che circa il 50% di donne trattate con mostarda azotata, vincristina, procarbazina e prednisone (MOPP) o con MOPP e radioterapia vanno incontro ad amenorrea (Horning, 1981). In uno studio di Schilsky del 1981 è stato eseguito un follow up di circa 9 anni su 27 pazienti sottoposte a MOPP (associata o meno a radioterapia). Il 46% delle pazienti sviluppò amenorrea permanente e di queste l'89% aveva un'età superiore a 25 anni. L'80% delle pazienti con età inferiore a 25 anni continuò a mestruare regolarmente. Sette (53,7%) delle 13 donne che continuarono a mestruare regolarmente ebbero 12 gravidanze. In due delle 14 pazienti che svilupparono amenorrea negli anni successivi alla terapia si instaurarono tre gravidanze prima che comparisse il fallimento ovarico precoce.

I 13 bambini nati non presentavano anomalie. In uno studio di Viviani (1985) è emerso che l'associazione Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Decarbazina (ABVD), nel trattamento del linfoma di Hodgkin, è efficace quanto la MOPP, ma molto meno tossica per l'ovaio.

Meirow (Meirow, 2000) ha messo a confronto il rischio di fallimento ovarico precoce in funzione del tipo di chemioterapico utilizzato, suddividendo i farmaci utilizzati in cinque categorie: Agenti Alchilanti, Cis-Platino, Alcaloidi della vinca, Antibiotici, Antimetaboliti. L'incidenza di esaurimento ovarico precoce è risultata significativamente correlata al tipo di farmaco utilizzato Il tasso complessivo di esaurimento ovarico nelle 168 pazienti trattate è risultato del 34% (odds ratio 1). (Figura 1).

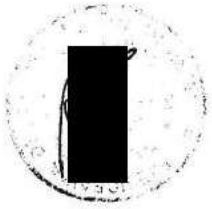
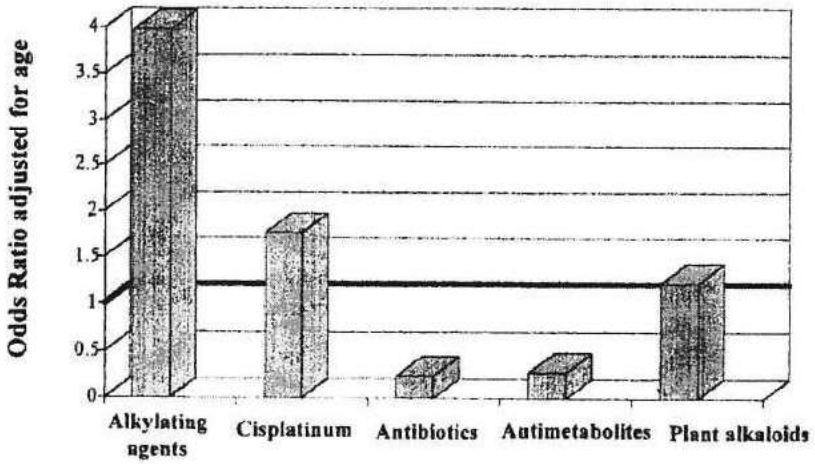


*Figura 1. Rischio relativo di esaurimento ovarico precoce in relazione al tipo di chemioterapico utilizzato (Meirow, 2000).*



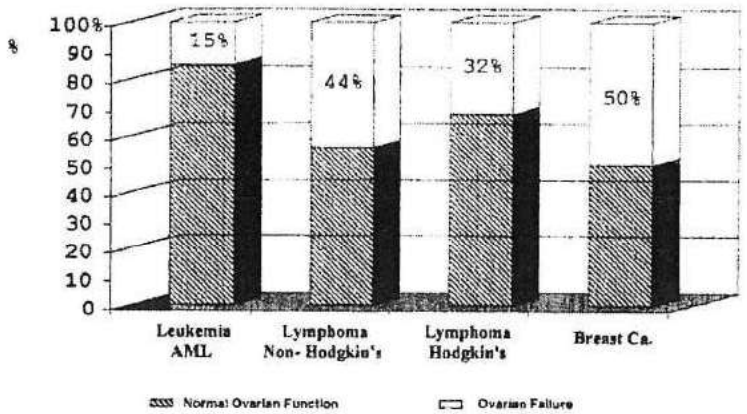

Il rischio più elevato di esaurimento ovarico precoce è associato dall'utilizzo di agenti alchilanti (ciclofosfamide).

Tali farmaci hanno come target le cellule della granulosa. Il loro danneggiamento causa la deplezione follicolare che si osserva nelle ovaia delle pazienti ed è alla base dell'esaurimento ovarico precoce (Ataya,1989).

Un'altra variabile che sembra influenzare il tasso di incidenza di amenorrea dopo chemioterapia è il tipo di neoplasia maligna.

Solamente il 14.9% delle pazienti con Leucemia linfocitica acuta (AML) perde la propria funzione ovarica, mentre il 44.4%, 31.9%, ed il 50% delle pazienti affette rispettivamente da LNH (Linfoma non Hodgking), LH (Linfoma di Hodgking), BC (Breast Cancer) è andata incontro a fallimento ovarico dopo trattamento antineoplastico (figura 2).

***Figura 2. Incidenza di fallimento ovarico dopo chemioterapia sulla base della diversa patologia neoplastica di base (Meirow, 2000).***




In realtà, queste differenze non sono da attribuire alla specifica neoplasia, ma piuttosto al tipo di protocollo chemioterapico utilizzato. Gli agenti alchilanti, così come pure la terapia sovramassimale (chemio e radioterapia associate a dosi molto elevate) impiegata per il trapianto del midollo osseo (Leiper,1987; Sanders,1983; Meirow, 2000) sono risultati associati ad un'alta incidenza di POF.

Horning (1981) ha condotto uno studio volto a valutare la funzionalità ovarica in pazienti sottoposte a chemioterapia (MOPP) e/o radioterapia. Delle 103 pazienti di età compresa tra i 13 e i 40 anni, 32 (31%) sono andate incontro ad amenorrea. La massima incidenza di amenorrea è

stata riscontrata nel gruppo di pazienti che era stato sottoposto a radio e chemio-terapia associate (52%).

Al contrario, in uno studio di Lacher e Toner (1986) è emerso che il 94% delle pazienti sottoposte a radioterapia e chemioterapia con Tiotepa, Vinblastina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone (TVPP) hanno continuato a mestruare durante e dopo la terapia. Il risultato riportato in quest'ultimo studio è stato confermato in un lavoro retrospettivo del Centro di PMA del Policlinico Sant'Orsola Malpighi, condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. 92 pazienti affette da Osteosarcoma e sottoposte a chemioterapia sono state incluse nello studio. 24 erano state sottoposte a chemioterapia in età prepubere e 68 in età fertile. Il 69% delle pazienti in età postpuberale andò incontro ad amenorrea durante il trattamento, ma solo in 2 pazienti (di 39 e 43 anni) risultò permanente. Dopo la chemioterapia il 28% delle pazienti presentava cicli irregolari (Longhi e Porcu, 2000) (tabella 2) (figura 3, figura 4). Un altro aspetto emerso dallo studio è il ritardo della comparsa di telarca, pubarca e menarca nelle pazienti che sono state sottoposte a terapia antineoplastica prima della pubertà.

***Tabella 2. Cicli mestruali pre e post-chemioterapia (Longhi, Porcu, 2000)***

**Menstrual Activity Before and After Chemotherapy**

**24 Prepuberal Patients**

| | |
|---|---|
| Median age at chemotherapy: 10.5 years | Mean age at menarche: 13 years (11-16 yrs) |
| Menstrual activity after chemotherapy (24 patients) | 16 regular<br>8 irregular |

**68 Postpuberal Patients**

| Menstrual activity before chemotherapy | Menstrual activity after chemotherapy |
|---|---|
| 53/68 regular | 44 regular<br>7 irregular<br>2 menopause |
| 15/68 irregular | 5 regular<br>10 irregular |

***Figura 3. Amenorrea in relazione all'età nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).***

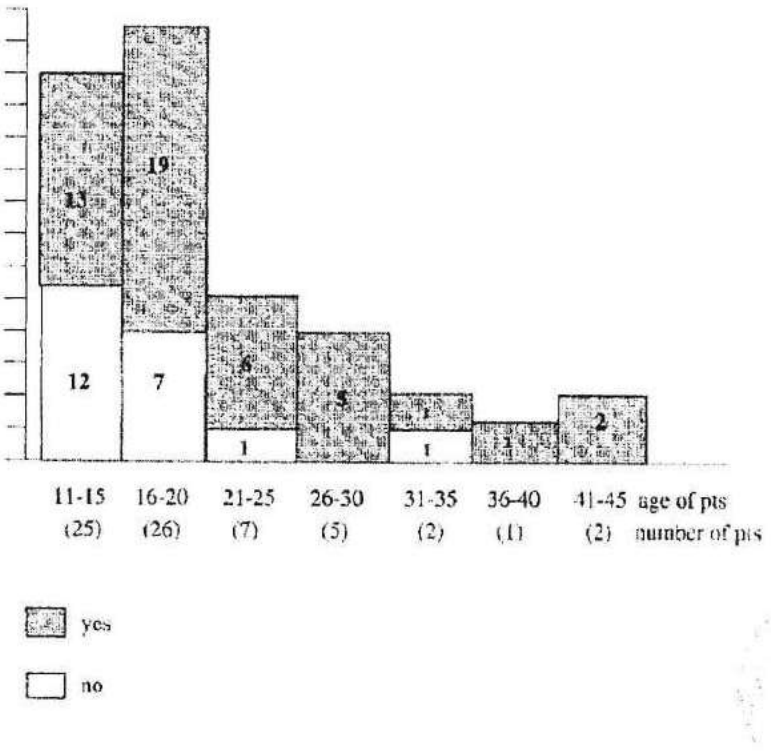
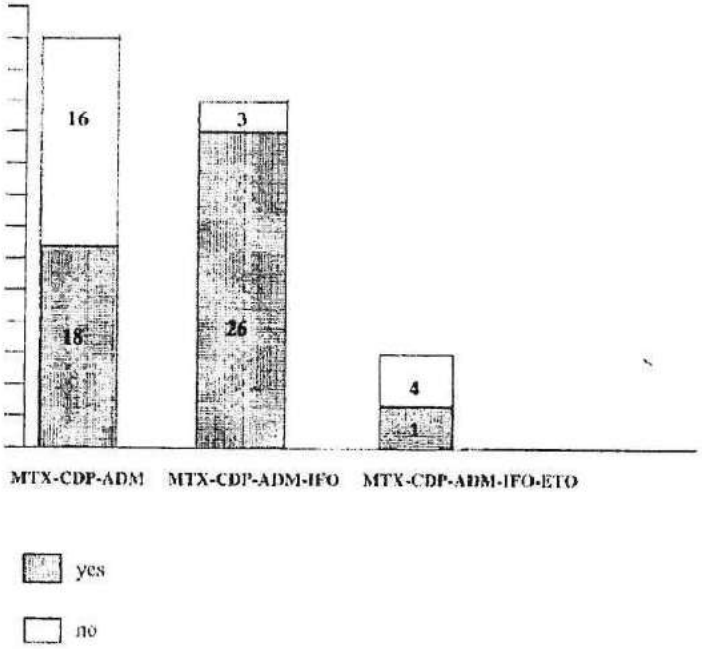


*Figura 4. Amenorrea in relazione al tipo di chemioterapia nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).*




8

## 3. EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SULLE GONADI

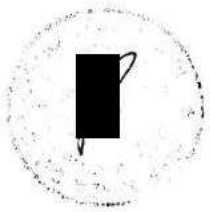
Le radiazioni hanno un effetto dannoso sulle gonadi a qualunque età e l'intensità del danno dipende dalla dose, dal tempo di esposizione e dallo stadio di sviluppo delle cellule germinali (Baker,1971; Mandl,1964).

Gli ovociti presentano la loro massima resistenza alle radiazioni quando si trovano bloccati in profase della prima divisione meiotica (Baker, 1971), quindi il danno è correlato all'età e al patrimonio follicolare al momento della terapia (Ash, 1980). A dosi di 150 RAD le pazienti di età inferiore ai 30 anni non subiscono danni apparenti, mentre le pazienti di età superiore ai 40 anni sono già a rischio di menopausa indotta. Tra 250-500 RAD le pazienti di tutte le età presentano disturbi mestruali e il 60% di quelle al di sopra dei 40 anni diventano sterili. Tra i 500-800 RAD il 70% di tutte le pazienti perde la funzionalità ovarica e infine, al di sopra degli 800 RAD tutte le pazienti diventano permanentemente sterili (Ash,1980).

Janson (Janson,1981) ha valutato i livelli di FSH, LH ed estradiolo in pazienti sottoposte a radioterapia per carcinoma della cervice. I prelievi sono effettuati prima della terapia, e dopo 2, 4, 8 settimane dal termine del trattamento. I valori di FSH e LH sono progressivamente aumentati nel tempo, al contrario l'estradiolo è diminuito a conferma di un progressivo esaurimento ovarico (Janson,1981).

Le pazienti che riprendono a mestruare dopo la radioterapia possono comunque andare incontro ad una menopausa precoce, come risultato della deplezione follicolare causata dai chemioterapici e dalla radioterapia. Solo un prolungato follow-up di tali pazienti potrà confermare o smentire questa ipotesi.

In sintesi, diversi fattori influenzano il rischio di infertilità iatrogena: classe, dose e posologia del farmaco impiegato nella chemioterapia, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento in caso di radioterapia, età della paziente. Il maggior rischio di infertilità iatrogena è legato all'utilizzo di agenti alchilanti, mentre un rischio basso è correlato a metotrexate, fluoro uracile, vincristina, vinblastina, bleomicina. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi. Per quanto riguarda la radioterapia, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una disfunzione ovarica permanente, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne di età inferiore ai 26 anni. La corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre l'incidenza di tale effetto (counselling riproduttivo) andrebbe proposto alle giovani pazienti oncologiche subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica. Il counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione.



## 4. GRAVIDANZE IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A CHEMIO E RADIOTERAPIA

La gravidanza in pazienti sopravvissute ad una patologia neoplastica solleva due problematiche principali: i possibili effetti dannosi dei pregressi trattamenti antitumorali sulla gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa, particolarmente nel caso di neoplasie ormono-sensibili.

I dati relativi all'andamento della gravidanza e agli "outcomes" fetali in pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia o trattamenti endocrini per il carcinoma della mammella, sono complessivamente rassicuranti. La maggior parte dei dati disponibili provengono da donne trattate per tumore della mammella. Non è stato rilevato un incremento del tasso di anomalie genetiche o malformazioni congenite nei nati (Olson, 2005; Leunens, 2008) ma alcuni studi riportano un rischio aumentato di abortività, complicanze del parto, taglio cesareo, parto prematuro (<32 settimane) e basso peso alla nascita (<1500 gr) (Langagergaard, 2006; Dalberg, 2006). E' quindi consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente sottoposte a trattamenti antineoplastici, rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale.

Un recente studio di coorte danese ha esaminato 1037 gravidanze ottenute in 472 pazienti oncologici precedentemente trattati con radioterapia e/o chemioterapia. Non è stata evidenziata alcuna associazione statisticamente significativa tra le malattie genetiche registrate nei nati e i trattamenti antiproliferativi subiti (Winther, 2012).

Per quanto concerne l'effetto della gravidanza sulla patologia tumorale di base, in particolare in caso di tumori ormonosensibili (in età premenopausale circa il 60% dei tumori mammari esprime i recettori ormonali), tutti i dati attualmente disponibili dimostrano che la gravidanza non peggiora la prognosi delle pazienti ma può, al contrario, rappresentare un elemento protettivo.

I dati di una meta analisi condotta su 14 studi e 1.244 donne segnalano una riduzione del 41% del rischio di morte in pazienti che hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di carcinoma mammario (HR = 0.59, IC 95% 0.50-0.70) (Azim, 2011). Un ulteriore studio multicentrico retrospettivo di coorte ha valutato l'effetto prognostico della gravidanza dopo carcinoma mammario sulla base dello stato recettoriale estrogenico: sia in presenza di positività dei recettori estrogenici che in loro assenza, il rischio di recidiva della patologia neoplastica non è risultato influenzato in maniera positiva dalla gravidanza (Azim, 2013).

Le evidenze scientifiche suggeriscono, quindi, che non esiste una controindicazione reale alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma della mammella. Ciononostante, è necessario eseguire una valutazione approfondita delle condizioni cliniche della paziente, sulla base del rischio individuale di recidiva, prima della ricerca della gravidanza. Inoltre la paziente dovrebbe essere informata esaurientemente riguardo alla possibilità di recidiva della malattia anche a molti anni di distanza dalla prima diagnosi (Cardoso, 2012). L'intervallo di tempo ideale tra il termine dei trattamenti antiblastici e il concepimento non è ancora stato definito in maniera univoca. E' consuetudine diffusa, pur in assenza di evidenze scientifiche comprovanti, suggerire un tempo di attesa di almeno due anni (Litton, 2012): non vi è però un razionale biologico nella scelta di un intervallo di tempo standard. Sembra più ragionevole, nella pratica clinica, tener conto dell'ampia variabilità della casistica e della possibilità di suggerire tempi diversi di attesa, in rapporto alla prognosi della malattia e all'età della paziente. E' necessario considerare e informare la paziente sui potenziali rischi correlati ad una interruzione prematura del trattamento antineoplastico (in particolare, del tamoxifene) che devono essere rapportati e bilanciati con il rischio di infertilità associato all'età e agli effetti iatrogeni del trattamento. Ad oggi, è comunque consigliabile completare la terapia endocrina dopo la gravidanza (Lambertini, 2016).

Una recente revisione della letteratura (Lawrence, 2011) suggerisce, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, un periodo "di sicurezza" minimo di 6 mesi prima del concepimento.



Le raccomandazioni della "European Society of Breast Cancer Specialists" concordano sostanzialmente su questo intervallo (Cardoso, 2012). Nonostante non sussistano reali controindicazioni alla gravidanza, la quota di pazienti che ha almeno una gravidanza a termine dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo l'8% delle donne che ha un'età inferiore a 35 anni alla diagnosi. Questo dato può essere parzialmente spiegato dalla riduzione della fertilità associata ai trattamenti antineoplastici. Le donne lungo sopravviventi dopo chemioterapia o radioterapia presentano, inoltre, risultati peggiori in termini di risposta alla terapia ormonale e di "outcomes" gravidici, quando sottoposte a trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita (Barton, 2012).

[redacted]

11

## 5. METODICHE DI TUTELA DELLA FERTILITÀ

Le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi nella donna includono (fig. 5):

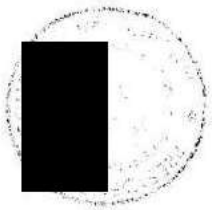
- Soppressione ovarica con analoghi/antagonisti del GnRh
- Trasposizione ovarica
- Schermatura gonadica durante radioterapia
- Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio, utero)
- Crioconservazione dei gameti
- Crioconservazione del tessuto gonadico femminile

Le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi nell'uomo includono:

- Crioconservazione del seme
- Crioconservazione del tessuto testicolare
- Soppressione testicolare con analoghi del GnRH

***Figura 5. Strategie di preservazione della fertilità nella donna (AIOM, 2016)***

| TECNICA | DEFINIZIONE | COMMENTI | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|---|
| Criopreservazione degli ovociti (St) | Raccolta e congelamento degli ovociti non fecondati per un successivo utilizzo con tecnica ICSI e successivo impianto. | >2000 nascite in coppie infertili.<br>Negli ultimi anni la metodica si è molto diffusa, soprattutto in Italia e i risultati si sono stabilizzati. | -Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica;<br>-procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery). |
| Criopreservazione dell'embrione (St) | Raccolta degli ovociti, fecondazione in vitro e congelamento degli embrioni per un successivo impianto. | Tecnica usata da più tempo e quindi più consolidata.<br>Richiede la presenza di un partner.<br>Vietata in Italia dalla Legge 40/2004. | -Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica;<br>-procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery). |
| Criopreservazione del tessuto ovarico e reimpianto (Sp) | Congelamento del tessuto ovarico e reimpianto dopo il trattamento antiblastico. | Con questa metodica la letteratura riporta la nascita di 90 bambini. | -Procedura chirurgica;<br>-non eseguibile in presenza di rischio di complicazioni;<br>-non eseguibile quando il rischio di interessamento ovarico è importante. |
| Schermatura gonadica durante radioterapia (St) | Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi. | Serie di casi. | -Possibile solo per selezionati campi di irradiazione;<br>-è necessaria una certa competenza per assicurare che la schermatura non aumenti la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi. |



| | | | |
|---|---|---|---|
| Trasposizione ovarica (ooforopessi) (St) | Riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione. | Conservazione della funzione endocrina ovarica pari circa al 70%. Sono riportate gravidanze spontanee. | -Procedura chirurgica -la trasposizione dovrebbe essere fatta solo prima della radioterapia per prevenire il ritorno delle ovaie nella loro posizione originaria; -può richiedere il riposizionamento chirurgico e l'utilizzo di tecniche di riproduzione in vitro. |
| Chirurgia ginecologica conservativa (St e Sp) | Chirurgia che sia il più conservativa possibile. | Ampia serie di casi. | -Procedura chirurgica; -possibile solo negli stadi precoci di malattia; -competenze non disponibili in tutti i centri. |
| Soppressione ovarica con LHRH analoghi o antagonisti (St e Sp) | Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto ovarico durante chemioterapia. | Studi clinici di fase III disponibili con risultati promettenti, in particolare nelle pazienti con carcinoma mammario. | -La terapia viene effettuata prima e durante la chemioterapia; -metodo semplice e più economico; -potenziale preservazione non solo della fertilità ma dell'intera funzione ovarica. |

Le tecniche di crioconservazione che si sono dimostrate efficienti e sicure, rappresentando una opzione concreta per le pazienti, sono la crioconservazione degli embrioni e la crioconservazione degli ovociti maturi. La crioconservazione del tessuto ovarico o dell'intero ovaio e la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro sono considerate ancora tecniche sperimentali.

Sia la crioconservazione degli embrioni che la crioconservazione degli ovociti richiedono un tempo tecnico preliminare necessario per l'induzione della superovulazione, pertanto è necessario informare la paziente tempestivamente su queste possibilità e valutare collegialmente, caso per caso, la tecnica appropriata per ciascuna paziente.

In particolare la crioconservazione degli ovociti non è più considerata una tecnica sperimentale dal Gennaio 2013 (Practice Committeee of ASRM, 2013) e rappresenta, quindi, la tecnica di scelta in pazienti adolescenti, senza un partner e in situazioni legislative, come quella Italiana, in cui la crioconservazione degli embrioni è vietata (Porcu, 2004; Porcu, 2008). La crioconservazione degli ovociti consente, inoltre, di superare le problematiche di ordine etico e logistico legate al congelamento degli embrioni. E' indicata in quelle pazienti che possono dilazionare l'inizio della terapia antineoplastica di almeno 15 giorni e che hanno una riserva ovarica adeguata. Le nascite da ovociti crioconservati in pazienti affette da patologie oncologiche dimostrano la concretezza di questa opzione ma, ad oggi, sono un numero esiguo (8 riportate in letteratura) (Yang, 2007; Porcu, 2008a; Sanchez Serrano, 2010) (tabella 6).

Lo specialista oncologo deve possedere le competenze che gli permettano di stimare il rischio di infertilità per ciascun trattamento e valutare quando tale rischio risulti sufficientemente elevato da dover ricorrere alla conservazione dei gameti prima dell'inizio delle terapie. In quest'ultimo caso, è indispensabile offrire ai pazienti un percorso privilegiato e rapido per la crioconservazione degli spermatozoi o degli ovociti/tessuto ovarico, stabilendo una rete con centri di medicina della riproduzione oppure organizzando un servizio di crioconservazione dei gameti collegato al servizio oncologico stesso. Risulta quindi fondamentale che lo specialista oncologo stabilisca una comunicazione efficace con lo specialista in medicina della riproduzione

per la definizione delle strategie di preservazione della fertilità e per la tempistica delle terapie oncologiche.

Come stabilito dalle linee guida dell'ASCO e dell'ASRM, il counselling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva. Già durante i primi accertamenti oncologici, è indicato eseguire un profilo ormonale di base e un dosaggio di AMH a tutte le pazienti in età riproduttiva che devono sottoporsi a trattamenti potenzialmente gonadotossici sia per poter effettuare un più accurato counselling riproduttivo sia per valutare l'effetto della terapia sulla successiva fertilità.

Il counselling riproduttivo va eseguito da un medico che abbia adeguate competenze oncologiche e di medicina della riproduzione. Il counselling richiede comunque un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione. Durante il counselling va indagato l'interesse del paziente ad una futura gravidanza, maternità o paternità. Va dunque stimato il rischio di infertilità del trattamento proposto e la prognosi oncologica. Se il paziente è interessato e ne ha l'indicazione, vanno illustrate le diverse metodiche di preservazione dei gameti o di riduzione della tossicità gonadica a disposizione (AIOM, 2016).

La crioconservazione del seme è oggi una metodica ben consolidata e viene proposta nel 95% dei pazienti in età fertile di sesso maschile; al contrario le tecniche di tutela della fertilità femminile vengono proposte in una percentuale di donne variabile dal 2 al 65% (Lambertini, 2016).

### *5.1 Trasposizione ovarica*

La trasposizione ovarica consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione e può essere offerta alle pazienti chè devono essere sottoposte a irradiazione pelvica. I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica nelle pazienti adulte sono il tumore della cervice e del retto, pertanto nella maggior parte dei casi le ovaie devono esser spostate lateralmente e in alto. La procedura può essere effettuata per via laparoscopica se una laparotomia non è necessaria per il trattamento primario della neoplasia.

Il tasso di successo di questa tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale, varia dal 33% al 91% nelle varie casistiche. I principali motivi del fallimento di questa tecnica sono rappresentati dalla possibile dispersione di radiazioni al tessuto gonadico e da una possibile alterazione della perfusione ovarica; inoltre, parametri importanti sono rappresentati dalla dose totale di radiazioni somministrate e dalla quota di esse effettivamente ricevute dall'ovaio (Haie-Meder, 1993). Anche l'età della paziente influenza il successo della metodica: non è indicato eseguire la trasposizione ovarica dopo i 38 anni.

### *5.2 Schermatura gonadica durante radioterapia*

Le ovaie vengono spostate chirurgicamente il più lontano possibile dal campo di irradiazione nel caso in cui la paziente sia candidata a radioterapia pelvica.

### *5.3 Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici.*

Una terapia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio e endometrio), è proponibile in casi selezionati a buona prognosi solo nelle seguenti circostanze (Tabella 10):

- Possibilità di eseguire una accurata e completa stadiazione e selezione dei casi;

[redacted]

- Pazienti in età riproduttiva desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili a uno stretto follow-up;
- Centri oncologici con esperienza e protocolli di follow-up adeguati.

***Tabella 10.Indicazioni alla chirurgia conservativa (AIOM, 2016)***

| TUMORE | ISTOTIPO | STADIO | ALTRI PARAMETRI | INTERVENTO | DATI DISPONIBILI |
|---|---|---|---|---|---|
| CERVICE | Carcinoma squamoso o adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso | IA1 | -invasione stromale ≤ 3 mm;<br>-spazi linfovascolari non coinvolti;<br>-margini negativi;<br>-curettage negativo. | Conizzazione | Ampia e dettagliata |
| | | -IA1 con LVSI<br>-IA2-IB1 (<2cm) | -diametro < 2 cm;<br>-invasione stromale < 10 mm;<br>-diametri superficie maggiori con invasione minore e LVSI negativo | Trachelectomia radicale | ≥ 900 casi |
| | | | | Chemioconizzazione | 21 casi |
| | | | | Trachelectomia semplice | 15 casi |
| OVAIO BORDERLINE | Borderline | Tutti gli stadi | -impianti non invasivi completamente resecabili;<br>-parte di ovaio sano. | Tumorectomia o salpingo-ovariectomia monolaterale | Ampie casistiche |
| OVAIO INVASIVO | Tumori non epiteliali | Tutti gli stadi | Monolaterale | Ovariectomia monolaterale + staging | |
| | Tumori epiteliali | Ia | G1 (G2) | Salpingoovariectomia monolaterale + staging | 783 casi |
| | | Ic | Interessamento ovarico unilaterale e istologia favorevole G1 | Salpingoovariectomia monolaterale + staging + trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino | |
| ENDOMETRIO | Tipo I ben differenziato | Assenza di invasione miometriale.<br>Assenza di lesioni ovariche.<br>Assenza di comvolgimento linfovascolare nel campione del curettage. | Recettori positivi per estrogeni e progesterone all'immunoistochimica | Elevati dosaggi di progesterone (+ resezione isteroscopica di lesioni focali) | ≥ 400 casi |

LVSI: invasione spazi linfovascolari

[redacted]

### *5.4 Crioconservazione degli ovociti*

In tutto il mondo vi è un crescente interesse per la crioconservazione degli ovociti come opzione per preservare la fertilità. L'American Society of Clinical Oncology e la American Society of Reproductive Medicine hanno pubblicato linee guida che raccomandano un adeguato counselling delle pazienti rispetto al potenziale effetto detrimente del trattamento antineoplastico sulla fertilità e alle possibili opzioni di tutela la fertilità (Lee, 2006; Practice Committee of ASRM, 2013).

La crioconservazione degli ovociti rappresenta oggi una opzione reale per la tutela della fertilità, in particolare nelle pazienti oncologiche, come è stato ampiamente documentato da numerosi studi riguardanti la sicurezza e l'efficienza della tecnica (Noyes Porcu Borini, 2009; Wennerholm, 2009; Noyes, 2010; Borini, 2010; Rienzi, 2010; Cobo, 2013; Goldman, 2013; Levi Setti, 2014; Cobo, 2014).

Sulla base di questi dati, le Linee guida ASCO aggiornate (Loren, 2013) rimuovono il carattere di sperimentalità della crioconservazione degli ovociti e raccomandano l'uso estensivo di questa tecnica nelle pazienti oncologiche.

Le problematiche legate alla crioconservazione degli ovociti sono il ritardo di circa 2 -3 settimane dell'inizio della terapia antineoplastica ed il possibile impatto negativo della terapia con gonadotropine nelle pazienti con tumori ormono- sensibili.

Per alcune neoplasie l'inizio dei trattamenti antineoplastici non può essere posticipato di due- tre settimane ed a queste pazienti il congelamento degli ovociti non va proposto.

Negli ultimi anni è stato proposto l'utilizzo di protocolli di stimolazione ormonale d'emergenza ("random-start protocols") che consentono di iniziare la stimolazione in qualsiasi momento del ciclo mestruale. I dati preliminari sono promettenti in termini di ovociti maturi recuperati. L'utilizzo di questi protocolli consente di ridurre al minimo i tempi della stimolazione ormonale e di iniziare in tempi brevi la terapia antineoplastica. (Michaan, 2010; Bedoschi, 2010).

Migliori risultati in termini di recupero ovocitario sono stati dimostrati con l'esecuzione di due cicli consecutivi di stimolazione ovarica; questa possibilità tuttavia richiede tempi maggior non sempre compatibili con le terapie oncologiche ( Turan, 2013).

Nei tumori ormono-sensibili la stimolazione ormonale viene eseguita con le gonadotropine e con gli inibitori delle aromatasi (letrozolo) al fine di mantenere i livelli di estrogeni circolanti sovrapponibili a quelli che si riscontrano in un normale ciclo ovulatorio.

La crioconservazione degli ovociti nelle pazienti affette da patologie neoplastiche è stata riportata per la prima volta nel 2004 (Porcu, 2004). In queste 18 giovani pazienti (età media 19 anni), la stimolazione ovarica è risultata molto efficace, con il recupero e la crioconservazione di una media di quindici ovociti per paziente, che consentono potenzialmente l'effettuazione di due trasferimenti di embrioni in media, dopo la guarigione (tabella 3).

*Tabella 3. Crioconservazione degli ovociti in pazienti candidate a terapie antineoplastiche (Porcu, 2004).*

| Pazienti | Patologia | Età | Giorni di stimolazione | Estradiolo | FSH utilizzato | Ovociti crioconservati |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | CML | 26 | 12 | 450 | 33 | 22 |
| 2 | CML | 27 | 9 | 1200 | 30 | 16 |
| 3 | Craniopharyngiomas | 14 | 8 | 750 | 28 | 18 |
| 4 | Medulloblastoma | 15 | 13 | 630 | 36 | 25 |
| 5 | Myelofibrosis idiopatic | 18 | 12 | 2820 | 31 | 28 |
| 6 | Essential thrombocytosis | 22 | 11 | 1150 | 38 | 17 |
| 7 | Hodgkin's disease | 17 | 12 | 950 | 36 | 21 |
| 8 | CML | 24 | 10 | 820 | 29 | 12 |
| 9 | Multiple sclerosis | 27 | 10 | 350 | 34 | 17 |
| 10 | CML | 21 | 9 | 630 | 32 | 12 |
| 11 | Ewing's sarcoma | 16 | 11 | 820 | 33 | 6 |
| 12 | Wilms'tumor | 19 | 13 | 615 | 39 | 15 |
| 13 | CML | 14 | 11 | 840 | 37 | 19 |



| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | Hodgkin's disease | 15 | 11 | 1230 | 34 | 11 |
| 15 | CML | 24 | 14 | 780 | 42 | 12 |
| 16 | Ewing's sarcoma | 18 | 13 | 1200 | 38 | 7 |
| 17 | Hodgkin's disease | 23 | 9 | 1900 | 28 | 9 |
| 18 | CML | 17 | 12 | 480 | 36 | 12 |
| | Mean ± S.D. | 19 ± 4 | 11 ± 2 | 978 ± 558 | 34 ± 4 | 15 ± 6 |

Dati pubblicati successivi su 50 pazienti (età media 31 anni) hanno presentato tassi di successo della crioconservazione degli ovociti comparabili a quelli registrati in donne sane sottoposte a cicli di fecondazione extracorporea (19 ovociti, di cui 15 maturi recuperati in media per paziente) (Noyes, 2010, 2011).

Studi successivi non confermano, però, questo dato, evidenziando una scarsa risposta alla induzione della superovulazione in pazienti affette da patologie neoplastiche rispetto alle pazienti infertili. Una metanalisi di 7 studi (Friedler, 2012) analizza i risultati della stimolazione ormonale in 227 pazienti oncologiche, confrontandoli con 1258 cicli effettuati per sterilità tubarica o maschile. Le caratteristiche delle pazienti e le patologie neoplastiche sono riportate nella tabella sottostante (tabella 4)

***Tabella 4. Età delle pazienti, tipo di neoplasia e indicazione alla fecondazione in vitro (Friedler, 2012).***

Patients' age and malignancies, and indication for in vitro fertilization in the controls.

| | No. of patients | | Age (mean ± SD) | | Gynecologic cancer | | | | | | | Indication for IVF/ICSI in controls | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study | Study (N = 218) | Control (N = 1,53) | Study | Control | Breast cancer | Lymphoma | Leukemia | Ovarian | Uterine | Cervix | Other malignancies[a] | Male factor | Tubal |
| Fal et al. 1998 (24) | 5 | 12 | 31 ± 2 | 32 ± | | | | | | 3 | 2 | | 12 |
| Oktay et al., 2006 (28) | 47 | 55 | 36 ± 3.6 | 36 ± 3.9 | 47 | | | | | | | | 56 |
| Knopman et al., 2008 (34) | 28 | 185 | 34 ± 5.1 | 32 ± 5 | 10 | 4 | 1 | 4 | 4 | 1 | 1 | 135 | |
| Kim et al., 2010 (35) | 28 | 57 | 31 ± 5.3 | 31 ± 4.6 | 11 | 4 | 3 | 1 | | | 9 | 57 | 9 |
| Quintero et al., 2010 (36) | 50 | 50 | 32 ± 5 | 32 ± 5 | 28 | 11 | 1 | | | | 11 | 50 | |
| Michaan et al., 2010 (37) | 22 | 22 | 32 ± 3 | 34 ± 4.2 | 12 | | 2 | | | | 3 | | 22 |
| Robertson et al. 2011 (33) | 38 | 921 | 34 ± 5 | 35 ± 4 | 16 | 3 | 5 | 3 | 1 | | 11 | 92 | |

[a] Oropharynx colon, lung, thymoma, multiple myeloma, colon, Ewing sarcoma, brain, osteosarcoma, pseudomyxoma peritonei, and focal proliferative glomerulonephritis.

Friedler. Ovarian response in women with malignancy. Fertil Steril 2012.

Il numero di ovociti recuperati nelle pazienti oncologiche è risultato significativamente piu' basso rispetto al gruppo di controllo (9 vs 10.8, p=0.002). Non sono state riscontrate, al contrario, differenze significative nei tassi di fertilizzazione e nel numero medio di embrioni 2 PN formati. Questi dati riguardano un numero limitato di pazienti e non ci danno informazioni esaustive sull'efficienza clinica della induzione della superovulazione con congelamento. Oktay ha anche riportato un'associazione tra lo stato di portatore di BRCA1 e una scarsa risposta alla terapia (Oktay, 2010).

La casistica più ampia pubblicata sulla crioconservazione degli ovociti per la tutela della fertilità nelle pazienti oncologiche è quella della clinica spagnola di Riproduzione Assistita IVI. Garcia Velasco et al (Garcia Velasco, 2013) hanno pubblicato i dati relativi a 355 cicli di induzione della superovulazione con gonadotropine, finalizzati al congelamento ovocitario in 340 pazienti affette da patologie neoplastiche. Il 67% delle pazienti era affetta da carcinoma mammario, l'11% da linfoma di Hodgkin, il 5% da linfoma non-Hodgkin e il 3.5 % da neoplasie gastrointestinali.

La durata media della stimolazione ormonale in queste pazienti è risultata di 9.5 +/- 5.9 giorni, con il recupero di 11.8 +/- 8 ovociti in media per paziente e il congelamento di 8.5+/- 6.4 ovociti per paziente (tabella 5).

[redacted]

*Tabella 5. Caratteristiche demografiche e caratteristiche della stimolazione ormonale nelle pazienti non-oncologiche e oncologiche sottoposte a congelamento degli ovociti (Garcia Velasco, 2013)*

**TABLE 1**

**Patient demographics and characteristics of the stimulation cycles for both oncological and nononcological FP patients.**

| | Nononcological FP (n = 560) | Oncological FP (n = 355) |
|---|---|---|
| Age (y) | 36 ± 4.2 | 31.9 ± 5.1* |
| Previous children | – | 13% |
| Days from IVF visit to COH | – | 9.4 |
| Length of stimulation (d) | 10.1 ± 2.1 | 9.5 ± 5.9* |
| Cancellation rate (%) | 2.7 | 6.7* |
| Total no. of oocytes | 7,225 | 4,104 |
| Total MII (%) | 5,493 (76) | 2,939 (71.6)* |
| MII/patient | 9.9 | 8.3 |
| Total ER/hMG with letrozole (IU) | – | 1,499 ± 940 |
| Total FSH/hMG (IU) | 3,033 ± 337 | 1,851 ± 978* |
| Peak serum E2 at trigger with letrozole (pg/mL) | – | 404 ± 676 |
| Peak serum E2 at trigger (pg/mL) | 2,214 ± 566 | 1,389 ± 1,371* |

Note: FP = fertility preservation; MII = metaphase II.
* P< .001.
Garcia-Velasco. 5-year experience with oocyte vitrification. Fertil Steril 2013

Quattro di queste pazienti sono tornate dopo la remissione dalla patologia di base, per lo ottenere la gravidanza tramite lo scongelamento degli ovociti. 2 gravidanze sono state ottenute rispettivamente in una paziente con adenocarcinoma endometriale e in una paziente affetta da linfoma non-Hodgkin. Nel primo caso la gravidanza si è arrestata spontaneamente alla 6^ settimana, mentre nel secondo caso la gravidanza si è conclusa con la nascita di un bambino sano di 3440 gr. Questa ampia casistica conferma i buoni risultati della stimolazione ormonale registrati nelle pazienti oncologiche, che appaiono sovrapponibili a quelli ottenuti in cicli di congelamento per ragioni non-mediche. Gli autori sottolineano, inoltre, la concretezza e l'efficienza della crioconservazione degli ovociti quale metodica per la tutela della fertilità nelle pazienti neoplastiche in età fertile.

Gli outcomes positivi della stimolazione ormonale nelle pazienti oncologiche sono stati confermati in uno studio recente della Harvard Medical School, in cui vengono riportati i dati relativi a 17 anni di tutela della fertilità tramite congelamento di ovociti ed embrioni (Cardozo, 2015). 63 pazienti affette da patologie neoplastiche sono state sottoposte a 65 cicli di induzione della superovulazione, seguiti da congelamento degli embrioni (57 casi) o da congelamento degli ovociti (6 casi). Il 65% delle pazienti era affetta da carcinoma mammario, il 13% da una neoplasia ginecologica, l'8% da neoplasie ematologiche, il 3% da cancro del colon, il 3% da sarcoma e l'8% da altre patologie neoplastiche. I risultati della stimolazione ormonale sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da pazienti affette da sterilità tubarica e sono risultati comparabili nei due gruppi, in termini di numero di ovociti recuperati e numero di embrioni ottenuti. 21 pazienti oncologiche (37 %) sono tornate dopo la remissione dalla malattia per cercare una gravidanza tramite lo scongelamento degli embrioni. La percentuale di gravidanza e il tasso cumulativo di nati vivi sono risultati anch'essi sovrapponibili tra le pazienti oncologiche e le pazienti sterili (rispettivamente 37% vs 43% , p= 0.49 e 30 vs 32%, p= 0.85).

L'Unità di tutela della Fertilità dell'Istituto San Raffaele ha pubblicato la sua casistica relativa alle pazienti oncologiche sottoposte ad una metodica di tutela della fertilità tra il 2011 e il 2014. 47 su 96 pazienti (49%) con età media di 27 anni, sono risultate eleggibili per la crioconservazione degli ovociti prima dell'inizio della terapia gonadotossica. 17 (17.7%) erano affette da carcinoma mammario, 10 (10.4%) da sarcoma, 15 (15.6%) da neoplasie ematologiche, 3 (3.1 %) da tumori del sistema nervoso centrale. In queste pazienti sono stati recuperati in media 10 ovociti e congelati 7.5 ovociti dopo stimolazione ovarica (Sigismondi, 2015).

[redacted]

Le principali Società Internazionali di Medicina della Riproduzione, Ginecologia ed Oncologia hanno fatto proprie le evidenze scientifiche sul congelamento degli ovociti nelle pazienti oncologiche, elaborando linee guida in merito.

La "Practice Commission of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology" hanno pubblicato linee guida sulla crioconservazione preventiva degli ovociti ai fini della tutela della fertilità, elaborando la seguente raccomandazione conclusiva (Practice Committee of ASRM, 2013):

- "In patients facing infertility due to chemotherapy or other gonadotoxic therapies, oocyte cryopreservation is recommended with appropriate counseling (Level B)".

Questa raccomandazione è stata recentemente sottoscritta dall'American College of Obstetrcians and Gynecologists che sottolinea l'efficienza e la sicurezza della tecnica di crioconservazione degli ovociti e ne promuove l'applicazione estensiva nella pratica clinica da parte dei medici: "Oocyte cryopreservation, with appropriate counselling, is recommended for patients facing infertility due to chemotherapy or other gonadotoxic terapie".

Anche l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha espresso parere favorevole rispetto al congelamento degli ovociti, quale metodica di tutela della fertilità, in un articolo pubblicato recentemente dal titolo: "Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update" (Loren, 2013). Le raccomandazioni riguardanti le donne in età fertile e le bambine recitano:

1. "Present both embryo and oocyte cryopreservation as established fertility preservation methods"
2. "Use established methods of fertility preservation (semen cryopreservation and oocyte cyropreservation) for postpubertal minor children, with patient assent, if appropriate, and parent or guardian consent"

Nonostante i dati comprovino la sicurezza ed efficacia della tecnica, la crioconservazione degli ovociti per la tutela della fertilità non viene applicata in maniera estensiva e le nascite da crioconservazione di ovociti in pazienti affette da patologie neoplastiche riportate in letteratura sono solamente 8 (Yang, 2007; Porcu, 2008; Sanchez Serrano, 2010; Kim, 2011; Garcia Velasco, 2013; Porcu, 2014; Da Motta, 2014, Alvarez, 2014) (Tabella 6).

[redacted]

*Tabella 6. Nascite da crioconservazione di ovociti in pazienti oncologiche*

| | Yang, 2007 (first birth in gestational carrier) | Porcu. 2008 (first birth in patient with ovarian cancer) | Sànchez-Serrano, 2010 (breast cancer after transplantation of ovarian tissue ) | Porcu, 2011 (first birth in patient with mammalian cancer) | Garcia Velasco, 2013 (one birth in non-Hodgkin lymphoma) | Alves da Motta, (breast cancer) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Patient's age* | 27 | 26 | 38 | 37 | 33 | 36 |
| *Pathology* | Hodgkin's lumphoma | Ovarian borderline cancer | Medullar breast cancer | Breast cancer | Non-Hodgkin lymphoma | Breast cancer |
| *Oocytes retrieved (n°)* | 13 | 7 | 9 | 16 | 4 | 35 |
| *Freezing protocol* | Slow freezing | Slow freezing | Vitrification (after transplantation of ovarian tissue) | Slow freezing | Vitrification | Vitrification |
| *Oocytes criopreserved (n°)* | 12 | 7 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 14 | 4 | 28 |
| *Oocytes thawed (n°)* | 1° cycle: 5<br>2° cycle: 4 | 3 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 4 | 4 | 14 |
| *Oocytes survived (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 1°cycle:5<br>2°cycle:4 | 4 | 4 | 12 |
| *Oocytes fertilized (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 7 | 4 | 4 | 11 |
| *Embryos transferred (n°)* | 1° cycle: 4<br>2° cycle: 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| *Clinical pregnancy (n°)* | 1° cycle: no<br>2° cycle: yes | yes (twin pregnancy) | yes (twin pregnancy) | yes | yes | Yes |
| *Live birth (n°)* | 1 (healthy male at 37 weeks of gestation) | 2 (two healthy females at 38 weeks of gestation) | 2 (two healthy boys at 33 weeks of gestation) | 1 (healthy male) | 1 (healthy male at 39 weeks) | 1 (healthy baby at term) |
| *Mode of delivery* | Spontaneous delivery | elective caesarean section | elective caesarean section | Caesarian section | Vaginal delivery | Caesarian section |
| *Weight* | 3062 gr | 2100 gr, 2400 gr | 1650 gr, 1830 gr | 3320 | 3440 gr | 2970 gr |

Il congelamento degli ovociti è effettuabile con due diverse metodiche: il congelamento lento e la vitrificazione. Il congelamento lento è stata la prima procedura ideata e consiste nel congelare gradualmente gli ovociti con basse concentrazioni di agenti crioprotettori per ridurre i danni intracellulari. La vitrificazione invece, utilizza alte dosi di crioprotettori e un rapido raffreddamento eliminando i danni dovuti alla formazione di cristalli intracellulari. Diversi studi hanno dimostrato una maggior efficacia in termini di sopravvivenza ovocitaria, tasso di fertilizzazione e pregnancy rate della vitrificazione rispetto al congelamento lento ( Glujovski D, 2014; Levi Setti,2014). Inoltre confrontata con il congelamento lento non aumenta i danni al DNA, alterazioni del fuso meiotico e le possibili aneuploidie. (Zhang, 2015)

### *5.4.1 Carcinoma mammario*

Il carcinoma della mammella è il più comune carcinoma invasivo nella donna. In circa il 25% dei casi insorge in pazienti in età premenopausale e in circa il 15% insorge prima dei 45 anni. I più comuni protocolli di chemioterapia adiuvante fanno ricorso ad agenti farmacologici che hanno un impatto negativo sulla fertilità. Una delle modalità più efficaci nel preservare il potenziale riproduttivo di queste pazienti è rappresentata dal preventivo congelamento di ovociti o embrioni, ottenuti in seguito a cicli di stimolazione ovarica; l'individuazione e la quantificazione degli effetti associati all'utilizzo di farmaci per l'induzione della superovulazione, sull'andamento della patologia tumorale di base, riveste, in questo contesto, un ruolo cruciale, poiché il carcinoma della mammella presenta recettori ormonali (estrogeni e/o progesterone) nel 60% circa dei casi.

Uno studio di Azim et al. pubblicato sul Journal of Clinical Oncology nel 2008, valuta l'effetto della stimolazione ovarica controllata (COS), eseguita in vista della crioconservazione degli ovociti o degli embrioni, in pazienti affette da carcinoma mammario, che ancora non si erano sottoposte a cicli di chemioterapia adiuvante. Il protocollo di stimolazione ovarica comprendeva la somministrazione di un inibitore dell'aromatasi (letrozolo) a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale, seguita, a due giorni di distanza dalla somministrazione di gonadotropine; un antagonista del GnRH veniva aggiunto alla terapia quando i livelli di estradiolo raggiungevano i 250 pg/ml oppure il diametro medio del follicolo di maggiori dimensioni risultava pari a 14 mm. Delle 215 pazienti in totale, 79 sono state sottoposte alla COS, le restanti 136 non hanno partecipato al programma di preservamento della fertilità, costituendo il gruppo di controllo. Il follow up successivo al protocollo chemioterapico ha avuto una durata media di 23.4 mesi. I risultati hanno messo in evidenza 3 (3,8%) recidive o carcinomi mammari controlaterali (due distanti e uno controlaterale) nel gruppo di studio e 11 (8,1%) nel gruppo do controllo (9 distanti, 1 locoregionale, uno controlaterale. Non è stata evidenziata una differenza significativa tra i tassi di recidiva tra i due gruppi (P= 0,36). Nel gruppo di studio il picco di estradiolo raggiunto variava da 58.4 a 1.166 pg/ml con un valore medio di 405.94 pg/ml. Gli autori sottolineano, comunque, che si rendono necessari ulteriori studi sull'argomento, caratterizzati da più lunghi periodi di follow up.

Questi dati sono stati confermati in uno studio presentato al meeting annuale dell'ASRM nel 2013 (Kort, 2013), in cui il rischio di recidiva è stato valutato a distanza di 5 anni in 21 pazienti affette da carcinoma mammario (età media 34 anni) che sono state sottoposte a induzione della superovulazione ai fini del congelamento di ovociti o embrioni prima della chemioterapia e confrontato con il tasso di recidiva registrato in 46 pazienti (età media 35.4 anni) che non avevano effettuato la stimolazione ormonale. Il tasso di recidiva della patologia e la mortalità a 5 anni non sono risultate influenzate dal trattamento di induzione della superovulazione con gonadotropine e letrozolo\tamoxifene.

Uno studio retrospettivo di coorte di Turan (Turan, 2013) ha valutato la correlazione tra il rischio di recidiva e il numero di cicli di induzione della superovulazione effettuati (1 vs 2) in 78 donne di età inferiore o uguale a 45 anni affette da carcinoma mammario di stadio inferiore o uguale a 3. I tassi di recidiva sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi (0 su 17 dopo due cicli di stimolazione ormonale e 2 su 49 dopo un solo ciclo) dopo un periodo medio di follow up di 58.5 ±13.6 mesi, mentre il numero medio di ovociti recuperati e di embrioni formati è risultato maggiore nel gruppo che aveva effettuato due cicli di induzione della superovulazione.

Un altro studio di Azim, pubblicato su "The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" di marzo 2007, pone a confronto gli effetti dell'utilizzo di anastrozolo o letrozolo sui picchi di estradiolo raggiunti durante cicli di iperstimolazione ovarica, in pazienti affette da cancro della mammella. Questi farmaci agiscono entrambi come inibitori dell'aromatasi, riducendo i livelli di estradiolo sierico. Nei 2 gruppi di studio i due diversi inibitori sono stati somministrati a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale; la dose di letrozolo è stata mantenuta costante a 5 mg/d mentre i dosaggi di anastrazolo sono stati progressivamente aumentati da 2 fino a 10 mg/d (dose media: 5.7 mg/d), al fine di raggiungere un sufficiente grado di soppressione dei livelli di estradiolo. Confrontando i risultati in termini di tempo di stimolazione, dose totale di gonadotropine usate, numero di follicoli di diametro maggiore di 17 mm e numero di embrioni crioconservati, non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi. Invece, per quanto riguarda i livelli sierici di estradiolo, le pazienti trattate con letrozolo hanno registrato valori minori; l'anastrozolo presenta, quindi, un minimo effetto soppressivo sull'aumento dei livelli di estradiolo, anche quando utilizzato in dosaggio 5 volte superiore rispetto al letrozolo.

Gli effetti della somministrazione di inibitori della aromatasi sui livelli sierici di estradiolo, vengono esaminati anche da Oktay che nel 2006 pubblica su "The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" uno studio inerente gli effetti della combinazione di letrozolo e

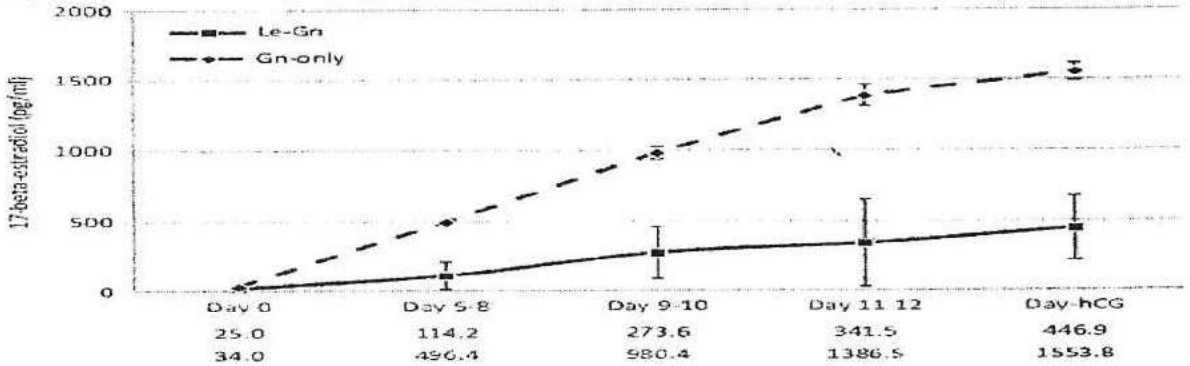
gonadotropine nei trattamenti di fecondazione assistita in pazienti con carcinoma mammario. Le pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III sono state sottoposte ad una terapia con 5 mg/die di letrozolo e 150-300 UI/die di FSH. Anche se il picco di estradiolo sierico raggiunto nel gruppo di studio è risultato minore rispetto ai livelli standard, ottenuti in donne sottoposte a cicli di induzione della superovulazione per fattore tubarico, (483,4 ± 278,9 pg/ ml vs. 1464,6 ± 644,9 pg/ ml; P < 0,001), la lunghezza della stimolazione, il numero di embrioni ottenuti e il tasso di fecondazione è risultato simile nei due gruppi di studio; l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi, quindi, pur determinando una riduzione nei livelli di estradiolo e, di conseguenza, una riduzione del rischio potenziale di progressione della patologia tumorale, non sembra essere correlato ad un peggioramento degli *outcomes* delle tecniche di fecondazione in vitro.

Lo studio di Revelli e Porcu confronta un gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario con recettori per estrogeni positivi sottoposte ad induzione di superovulazione con inibitori della aromatasi ed un secondo gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario negativo per recettori per estrogeni sottoposte ad induzione di superovulazione con sole gonadotropine. Il numero di ovociti recuperati è risultato significativamente più alto nel gruppo trattato con sole gonadotropine mentre i livelli plasmatici di estradiolo sono risultati significativamente inferiori nel gruppo trattato con gonadotropine associate ad inibitori della aromatasi. In accordo con questi risultati è considerato vantaggioso utilizzare il letrozolo in associazione alle gonadotropine in pazienti affette da neoplasie estrogeno dipendenti (Tabella 7, Figura 7, Revelli 2013).

***Tabella 7: risultati della stimolazione ormonale tra i due gruppi (Revelli, Porcu, 2013).***

| | Le-Gn group ($N=50$) | Gn-only group ($N=25$) | $p$ |
|---|---|---|---|
| Canceled cycles ($n$ (%) | 1 (2%) | 3 (12%) | ns |
| Gn starting dose (IU/day) | 180 (168–193) | 218 (185–252) | 0.045 |
| Total amount of Gn (IU) | 1725 (1462–1988) | 2322 (1877–2767) | 0.021 |
| Length of stimulation (days) | 10.6 (9.84–11.36) | 10.4 (9.32–11.48) | ns |
| Peak estradiol level (pg/ml) | 446 (320–572) | 1553 (1108–1998) | 0.001 |
| Follicles <10 mm at hCG | 2.49 (1.65–3.33) | 1.86 (0.52–3.20) | 0.421 |
| Follicles 11–13 mm at hCG | 2.60 (1.92–3.28) | 2.95 (1.56–4.34) | 0.622 |
| Follicles 14–15 mm at hCG | 2.76 (2.09–3.43) | 2.67 (1.40–4.94) | 0.896 |
| Follicles >16 at hCG | 5.60 (4.45–6.75) | 6.27 (2.77–9.77) | 0.530 |
| Retrieved oocytes at OPU | 7.60 (6.26–8.94) | 10.50 (7.37–13.63) | 0.05 |
| Mature (MII) oocytes | 6.6 (3.99–17.19) | 8 (5.75–10.25) | 0.038 |
| E2/retrieved oocyte (pg/ml) | 76 (51.8–119.0) | 228 (118–238) | 0.015 |
| E2/cryopreserved oocyte (pg/ml) | 92 (67.2–116.8) | 237 (125–349) | 0.026 |

***Figura 7: confronto tra i valori di estradiolo plasmatico nei due gruppi (Revelli, Porcu, 2013).***




Gli effetti del letrozolo sono stati anche messi confronto con quelli del tamoxifene (Oktay, 2005). (in pazienti con carcinoma mammario che si erano sottoposte a cicli di induzione della

superovulazione. I protocolli prevedevano l'utilizzo di 60 mg/die di tamoxifene da solo (Tam-IVF), o in associazione con piccole dosi di FSH (Tam FSH-IVF), o 5 mg/die di letrozolo in associazione con FSH (letrozolo-IVF). Il tasso di recidive in questi 3 gruppi di pazienti è stato poi confrontato con quello del gruppo di controllo composto da pazienti affette da carcinoma mammario, non sottoposte a induzione dell'ovulazione. Rispetto al gruppo Tam-IVF, negli altri 2 è stato registrato un maggior numero di follicoli, ovociti maturi ed embrioni. Il picco di estradiolo sierico è risultato minore nei gruppi letrozolo- IVF e Tam- IVF rispetto al gruppo Tam FSH-IVF. Dopo un periodo di follow up di 554 ± 31 giorni, il tasso di recidiva di cancro è risultato simile tra le pazienti sottoposte a induzione dell' ovulazione e il gruppo controllo. Gli autori concludono che la somministrazione di basse dosi di FSH in associazione al tamoxifene o al letrozolo è associata a migliori *outcomes* riproduttivi rispetto alla sola somministrazione di tamoxifene e non induce un incremento delle recidive; viene confermato, inoltre, che il protocollo con letrozolo risulta migliore in termini di sicurezza perché determina picchi più bassi di estradiolo sierico.

*5.4.2 Pazienti portatrici di BRCA1 e BRCA2*

Diversi studiosi si sono interessati alla valutazione degli effetti della terapia di induzione della superovulazione in pazienti che presentavano un rischio geneticamente aumentato di sviluppo del carcinoma della mammella e dell'ovaio. Lo studio di Kotsopoulos pubblicato nel 2008 valuta l' effetto dei trattamenti di fecondazione assistita su un gruppo di pazienti portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Lo studio ha dimostrato che il trattamento non è associato con un incremento statisticamente significativo nel rischio di carcinoma mammario. Un possibile effetto favorente pare essere rappresentato da protocolli con gonadotropine in rapporto a protocolli che prevedono l'utilizzo di clomifene citrato, sebbene questa associazione non raggiunga la significatività statistica. Non è stata riscontrata nessuna associazione tra lo stato di infertilità e il rischio di cancro mammario.

*5.4.3 Carcinoma endometriale*

Gli effetti del letrozolo sono stati valutati anche in pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. Azim e al. (2007), hanno analizzato la risposta alla somministrazione di letrozolo in 4 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. La terapia con letrozolo è stata iniziata 2 giorni prima della somministrazione di gonadotropine e poi prolungata per tutta la durata del trattamento. Il picco di estradiolo ematico durante la stimolazione è risultato essere di 386,67 ± 102,93 pg/ml; sono stati recuperati una media di 7 ± 2,85 ovociti, per un totale di 4,8 ± 1,76 embrioni per ciclo. Due embrioni ottenuti dagli ovociti di una paziente sono stati trasferiti ad una madre "surrogata" e si è ottenuta una gravidanza trigemina, che ha avuto esito nella nascita di 3 bambini sani. Nelle altre tre pazienti gli embrioni sono stati crioconservati per il futuro. Gli autori hanno quindi concluso che l'uso di letrozolo associato alle gonadotropine nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio produce effetti simili ai cicli standard in quanto a risultati, permettendo quindi a queste giovani donne di preservare la loro fertilità per il futuro.

*5.4.4 Carcinoma ovarico*

Il carcinoma ovarico si inserisce nel novero dei carcinomi estrogeno-dipendenti, cioè di quelle forme tumorali che, potenzialmente, sono influenzate nel loro decorso dalla somministrazione di terapie per l'induzione dell'ovulazione. Abu- Musa, in un case-report del 2008 riporta l'esito di un trattamento di fecondazione in vitro in una paziente di 30 anni con adenocarcinoma ovarico di stadio IC, precedentemente trattato con chirurgia conservativa e chemioterapia. Il trattamento di induzione dell'ovulazione e fecondazione in vitro è stato eseguito 3 anni dopo e ha portato ad una gravidanza singola. I lavaggi intraperitoneali e le biopsie eseguite durante il taglio cesareo



sono risultate negative per un'eventuale recidiva. I controlli eseguiti dopo sette anni sono risultati ancora negativi.

*5.4.5 Tumore ovarico border-line*

Il ruolo degli estrogeni nei tumori dell'ovaio a comportamento maligno incerto, definiti "border-line" non è stato completamente chiarito. La presenza di recettori per gli estrogeni viene riportata in una elevata percentuale di casi ed è strettamente dipendente dal tipo istologico della neoplasia. In uno studio di Abu Jawdeh (Abu Jadweh, 1996) recettori per gli estrogeni sono stati rinvenuti nel 94% dei tumori border line sierosi (SBTs) , nel 100% dei tumori borderline mucinosi (MMBTs) e nello 0% dei MIBTs. Gli impianti peritoneali degli SBTs sono risultati tutti (4/4) positivi per i recettori degli estrogeni. La gestione conservativa di questa patologia con annessiectomia monolaterale o cistectomia, viene adottata nelle pazienti giovani desiderose di prole e non sembra inficiare il tasso complessivo di sopravvivenza, pur essendo associata ad un maggior tasso di recidive (Morice, 2001).

L'induzione della superovulazione ai fini del congelamento ovocita rio in queste pazienti può essere effettuata prima della chirurgia o dopo una chirurgia conservativa. Gallot nel 2010 ha riportato il caso dell'induzione della superovulazione con congelamento di embrioni in una paziente ventunenne affetta da recidiva di carcinoma ovarico sieroso borderline, stadio IIIA. Lo scongelamento di 2 embrioni dopo 15 mesi ha portato alla nascita di un bambino sano.

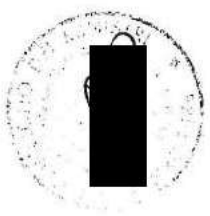
*5.4.6 Tempistica della stimolazione ormonale*

La tempistica della stimolazione ormonale in pazienti affette da patologie neoplastiche riveste un ruolo cruciale. Il trattamento di induzione della superovulazione ha una durata variabile tra 2 e 3 settimane e spesso il tempo a disposizione tra la diagnosi e l'inizio della terapia antineoplastica è molto ristretto. I protocolli standard di induzione della superovulazione prevedono una fase preparatoria con analogo del GnRH oppure la somministrazione delle gonadotropine a partire dal 2^-3^ giorno del ciclo mestruale. Il tempo per l'induzione della superovulazione può non essere sufficiente se la paziente non si trova nella fase adeguata del ciclo mestruale. Dati recenti indicano che l'inizio "random" della stimolazione ormonale, vale a dire in una qualsiasi fase del ciclo, può essere efficiente quanto i protocolli standard di stimolazione (Linee Guida ASCO, 2013). Diverse modalità di stimolazione ormonale in queste pazienti sono state ipotizzate sulla base della fase mestruale e delle necessità oncologiche.

In conclusione, le linee guida della Practice Committee dell'ASRM, dell'ASCO e dell'American College of Obstetricians raccomandano l'applicazione estensiva della crioconservazione degli ovociti quale metodica di tutela della fertilità nelle pazienti neoplastiche.

Nelle casistiche pubblicate non vengono segnalati incrementi di recidiva della patologia di base o della mortalità nelle pazienti oncologiche sottoposte ad induzione della superovulazione. Nonostante ciò, l'utilizzo del Letrozolo in associazione alle gonadotropine nelle neoplasie ormono sensibili viene attualmente supportato dalle Linee Guida Internazionali, a scopo precauzionale.

Le raccomandazioni pratiche dell'ISFP (International Society for Fertility Preservation) per la tutela della fertilità nelle pazienti con carcinoma mammario suggeriscono l'utilizzo di tamoxifene o letrozolo in associazione alle gonadotropine perché questo approccio "è, verosimilmente, piu' sicuro nelle donne con tumori postivi per i recettori degli estrogeni" (ISFP Practice committee, 2012). Anche le Linee Guida ASCO (American Society of Clinical Oncology) (Lee, 2006; Loren, 2013) raccomandano l'uso degli inibitori dell'aromatasi in donne con neoplasie ormono-sensibili.



Allo stato attuale dell'arte, l'aggiunta degli inibitori dell'aromatasi appare, quindi, prudenziale, fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze.

L'utilizzo di protocolli di induzione della superovulazione non convenzionali che consentano l'inizio immediato della stimolazione potrebbe garantire l'accesso alle tecniche di tutela della fertilità ad un numero maggiore di pazienti.

### *5.5 Crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro*

Fra le varie strategie, va annoverata la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro.

Questa metodica prevede di effettuare un prelievo di ovociti senza stimolazione o con una minima stimolazione di 3-5 giorni. Gli ovociti immaturi possono essere maturati in vitro e crioconservati o crioconservati allo stadio di vescicola germinale (GV) o non maturi (MI) e poi maturati in vitro allo scongelamento prima della inseminazione. Il prelievo di ovociti immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione.

Al momento i risultati della crioconservazione di ovociti maturati in vitro e ancor di più quelli della crioconservazione di ovociti immaturi, sono inferiori a quelli ottenuti con gli ovociti maturati in vivo. La casistica è molto ridotta (Cao, 2009). Solo pochi Centri hanno sviluppato la metodica della maturazione in vitro di ovociti nella pratica clinica della Riproduzione Assistita (Coticchio, 2012; Fadini, 2012).

### *5.6 Crioconservazione del tessuto ovarico*

E' una tecnica ancora sperimentale, che ha il vantaggio di non richiedere né un partner né una stimolazione ormonale, e che offre prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia l'attività steroidogenica. Inoltre è l'unica possibilità per preservare la fertilità in età pre-pubere.

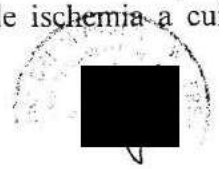
Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, e permette quindi di evitare di ritardare l'inizio del trattamento chemioterapico, ma necessita di un intervento chirurgico laparoscopico per il prelievo di frammenti di corticale ovarica.

A livello internazionale criteri riconosciuti per accedere a questa tecnica sono: età inferiore a 35 anni, una prevista sopravvivenza alla neoplasia superiore a 5 anni, un rischio di esaurimento ovarico precoce maggiore del 50% e per le pazienti di età superiore ai 15 anni l'assenza di pregresse terapie antineoplastiche (Criteri di Edimburgo 2000; Wallace, 2016). Vi sono alcuni autori che eseguono il congelamento di tessuto ovarico nelle pazienti di età inferiore a 37 anni (Callejo, 2001).

Uno studio recente di Paradisi propone come criteri di selezione per il congelamento del tessuto ovarico l'ormone antimulleriano (AMH) e la conta dei follicoli antrali. In particolare il riscontro di valori di AMH tra 0.31 ng/mL e 0.4 ng/mL e una conta follicolare inferiore o uguale a 5 diventa un criterio d'esclusione indipendentemente dall'età valori di AMH superiori a 1.2 ng/mL-1.6 ng/mL e una conta follicolare superiore a 10 potrebbero essere un criterio di inclusione anche in età superiore ai 35 anni (Paradisi, 2016).

Il successo della criopreservazione del tessuto ovarico in donne con età superiore è in realtà incerto per il ridotto numero di follicoli primordiali residui. Controindicazioni assolute sono patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) ed elevato rischio chirurgico.

La rimozione del tessuto ovarico per la crioconservazione necessita di un intervento chirurgico laparoscopico in anestesia generale che richiede circa un'ora di tempo. I follicoli primordiali possono essere congelati in maniera efficace, ma a causa dell'iniziale ischemia a cui vanno



incontro durante il prelievo, un quarto o più di questi follicoli può andare perduto, pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia.

Esistono due metodiche di congelamento del tessuto ovarico, congelamento lento o vitrificazione; nello studio di Donnez (2015) in 58 delle 60 nascite ottenute dopo questa tecnica, era stato utilizzato il congelamento lento.

Il reimpianto può essere effettuato ortotopicamente (nella sede ovarica dove è stato effettuato il prelievo) o eterotopicamente lontano dalle ovaie in siti particolarmente vascolarizzati (per esempio sotto la pelle dell'avambraccio). Per il reimpianto ortotopico, effettuato per la prima volta 15 anni (Oktay, 2000), sono necessarie due laparoscopie a distanza di pochi giorni una dall'altra, la prima per creare il sito d'impianto e stimolare la neoangiogenesi, la seconda per suturare al sito di impianto i frammenti di tessuto scongelati.

La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene dopo entrambi i tipi di reimpianto nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). (Donnez, 2015). Un ulteriore studio pubblicato nel 2016 riporta una ripresa della funzionalità ovarica nel 93% dei casi con una ripresa di cicli mestruali regolari; nel 50% delle pazienti i valori di FSH riscontrati erano inferiori a 16 mIU/ml. Nelle pazienti sottoposte a crioconservazione di tessuto ovarico dopo chemioterapia l'89% ha mostrato una ripresa di cicli mestruali regolari dopo il reimpianto. Secondo l'autore la crioconservazione del tessuto ovarico andrebbe proposta anche alle pazienti che hanno già fatto cicli di chemioterapia preferibilmente con una età inferiore a 35 anni. (Meirow, 2016).

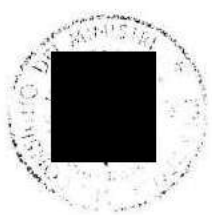
Tre importanti Centri Europei hanno recentemente pubblicato i risultati dei primi 60 trapianti ortotopici di tessuto ovarico dopo crioconservazione con metodo slow-cooling (Donnez, 2013). La ripresa della funzionalità endocrina è stata osservata nel 93% delle 56 pazienti con follow-up > 3 mesi ed è avvenuta da 3,5 a 6,5 mesi dopo il reimpianto 219. In 3 delle 4 pazienti che non hanno ripreso a mestruare, il congelamento di tessuto era avvenuto in un Centro con minore esperienza (Donnez, 2013). Undici pazienti hanno concepito (due sono alla 24° e 30° settimana di gravidanza al momento della pubblicazione) e sei hanno partorito 12 bambini sani.

Ad oggi le nascite pubblicate dopo reimpianto di tessuto ovarico in pazienti neoplastiche sono 37 (Donnez, 2015), di cui una in Italia (Revelli, 2013). (tabella 8). Le gravidanze sono state ottenute prevalentemente dopo reimpianto sull'ovaio residuo o in una tasca peritoneale; tuttavia, recentemente sono state riportate alcune gravidanze anche da ovociti aspirati da tessuto ovarico reimpiantato in sede eterotopica (Stern 2011, 2013). Lo studio di Donnez e Dolmans del 2015 riporta altre 20 nascite dopo reimpianto di tessuto ovarico per patologie a rischio di insufficienza ovarica precoce non neoplastiche come talassemia e sindrome di Turner (Donnez, 2015).

***Tabella 8: nascite dopo reimpianto di tessuto ovarico in pazienti neoplastici (Donnez, 2015).***

| | Cryopreservation procedure | Live births | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Spont | IVF | N |
| Donnez et al., Dolmans et al. | SF | + + + | + + | 6 |
| Meirow et al. | SF | + | + + + | 4 |
| Demeestere et al. | SF | + + | - | 2 |
| Andersen et al. | SF | + + + + | + + | 6 |
| Silber et al. | SF | + + | - | 2 |
| Piver et al., Roux et al. | SF | + + | - | 2 |
| Sanchez et al., Pellicer et al. | SF | + + | + + (twins) | 4 |
| Revel et al. | SF | - | + | 2 |
| Dittrich et al. | SF | - | + | 4 |
| Revelli et al. | SF | - | - | 1 |
| Callejo et al. | SF | - | + | 1 |
| Stern et al. | SF | - | + + | 2 |
| Kawamura et al. | VF | - | + | 1 |

SF, slow freezing; VF, vitrification. The complete list of authors can be found in the reference list [3**,4,42**–44**].



Una preoccupazione circa il reimpianto di tessuto ovarico nelle pazienti oncologiche è rappresentata dalla potenziale reintroduzione di cellule cancerose. Un recente ampio studio

riporta una incidenza del 1,3% (5/391) di riscontri positivi per cellule maligne in campioni istologici di tessuto ovarico analizzati prima della crioconservazione (Dolmans, 2013). In questo studio tutti i campioni positivi appartenevano a pazienti con tumori ematologici. Né in questo né in altri studi sono stati riscontrati campioni positivi all'immunoistochimica in pazienti con carcinoma mammario.

Le patologie a più alto rischio di reintroduzione di cellule cancerose sono la leucemia, il neuroblastoma e il linfoma di Burkitt (tabella 9).

E' indispensabile prevedere un adeguato screening preoperatorio per escludere un possibile coinvolgimento ovarico e un'attenta analisi istologica con tutte le metodiche disponibili sui frammenti prima del reimpianto.

***Tabella 9. Rischio di metastasi ovariche in accordo con la neoplasia di base ( Donnez, 2015.)***

| High risk (>11%) | Moderate risk (0.2–11%) | Low risk (<0.2%) |
|---|---|---|
| Leukemia | Breast cancer | Breast cancer |
| | Stage IV | Stages I- II |
| | Infiltrating lobular subtype | Infiltrating ductal subtype |
| Neuroblastoma | Colon cancer | Squamous cell carcinoma of the cervix |
| Burkitt lymphoma | Adenocarcinoma of the cervix | Hodgkin's lymphoma |
| | Non Hodgkin's lymphoma | Osteogenic carcinoma |
| | Ewing's sarcoma | Nongenital rhabdomyosarcoma |
| | | Wilm's tumor |

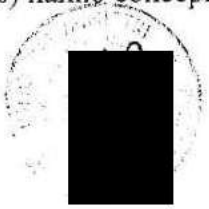
Recentemente è stata proposta da Abir una tecnica di preservazione della fertilità nelle pazienti di età compresa fra 2 e 18 anni che combina la crioconservazione del tessuto ovarico con la maturazione in vitro degli ovociti immaturi. In questo studio viene fatto un confronto tra caratteristiche del tessuto ovarico prelevato prima della chemioterapia e tessuto ovarico prelevato in donne che avevano già eseguito la chemioterapia. I risultati sono stati i seguenti: il numero di ovociti maturi nel tessuto prelevato è risultato significativamente più alto nelle pazienti che avevano crioconservato il tessuto pre-chemio; il numero di ovociti maturi prelevati era direttamente correlato ai valori di AMH prechirurgia in entrambi i gruppi. Inoltre in entrambi i gruppi è risultato un alto tasso di ovociti atresici correlato probabilmente all'insufficiente stimolo gonadotropinico. Ad oggi poco è conosciuto sulle capacità di sviluppo degli ovociti nelle pazienti pediatriche e sulla loro capacità di fertilizzazione. (Abir, 2016).

Sebbene questa tecnica di preservazione della fertilità sia in rapida diffusione è ancora considerata sperimentale e dovrebbe essere attuata solo in centri con adeguate competenze di crioconservazione ma soprattutto con un'organizzazione in grado di offrire le più sensibili e aggiornate tecniche di analisi istologica del tessuto prima del reimpianto.

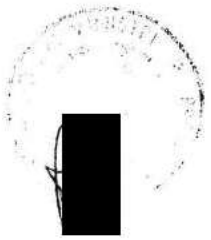
Per questi motivi, sebbene sono sempre più numerosi i centri Italiani che hanno un programma di crioconservazione del tessuto ovarico (che viene proposto anche in casi di patologie non oncologiche) nelle pazienti oncologiche, la criopreservazione di tessuto ovarico andrebbe limitata a pochi Centri di riferimento.

Per le pazienti a cui non è possibile reimpiantare tessuto ovarico per l'elevato rischio metastatico potrebbe in futuro essere possibile maturare in vitro i follicoli isolati dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato e ottenere da questi follicoli, ovociti da utilizzare in tecniche di PMA (Telfer, 2013).

Delle sette pazienti che si sono sottoposte a reimpianto di tessuto ovarico in un unico Centro Israeliano di riferimento, tutte hanno ripreso la ciclicità mestruale e 5 (57%) hanno concepito con IVF.



In conclusione, la tecnica dovrebbe essere proposta in casi selezionati a pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione di ovociti e che devono effettuare terapie con elevato rischio gonadotossico (AIOM, 2016)



## 6. CONFRONTO TRA LE DIVERSE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLA DONNA

| Tecniche a confronto | VANTAGGI | SVANTAGGI |
|---|---|---|
| **Agonisti Gn Rh** | • Semplice<br>• Non invasiva<br>• Basso costo<br>• Senza effetti collaterali | • Solo per chemioterapia<br>• Non protettiva per Chemio aggressive |
| **Trasposizione ovarica** | • Protegge le ovaia dalle radiazioni | • Invasiva<br>• Solo per radioterapia<br>• Può causare alterazioni anatomiche di tuba e ovaio |
| **Crioconservazione degli embrioni** | • Dal 1995 valido metodo per tutela fertilità | • Necessità di partner<br>• Problemi etici |
| **Crioconservazione del tessuto ovarico** | • Applicabile in età pediatrica<br>• Non presuppone stimolazione ormonale<br>• Facile esecuzione | • Invasiva<br>• Sperimentale nell'uomo<br>• Rischio di trapiantare cellule neoplastiche |
| **Crioconservazione degli Ovociti** | • Applicabile anche in età prepubere<br>• Non necessita di partner<br>• Possono essere utilizzati dopo remissione di malattia | • Necessaria stimolazione con Gonadotropine<br>• Tecnica invasiva<br>• Ritarda di circa 2-3 settimane l'inizio delle terapie |
| **Chirurgia Fertility Sparing** | • Metodo efficace per tutela della fertilità<br>• Efficace nella gestione delle patologie oncologiche<br>• Invasività ridotta | • In alcuni casi (BOT) implica maggior rischio di recidive<br>• Necessario team addestrato (ecografista, chirurgo, patologo) |



## 7. METODICHE DI TUTELA DELLA FERTILITÀ NELL'UOMO

Dai dati oggi disponibili, la crioconservazione del seme rappresenta la strategia di prima scelta per la preservazione della fertilità nei giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali. Altre tecniche possibili sono la crioconservazione di spermatozoi ottenuti da prelievo di tessuto testicolare o la criopreservazione di tessuto testicolare e successivo reimpianto (Tabella 11).

A differenza di quanto succede nella donna, nell'uomo il ricorso a queste tecniche, se adeguatamente programmato, non comporta un ritardo nell'inizio del trattamento antitumorale.

***Tabella 11. Tecniche di tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo (AIOM 2016).***

| TECNICA | DEFINIZIONE | COMMENTI |
|---|---|---|
| Criopreservazione del seme dopo masturbazione (St) | Congelamento del seme dopo masturbazione. | Rappresenta la tecnica più consolidata per preservare la fertilità nell'uomo; importanti studi di coorte in pazienti oncologici. |
| Criopreservazione del seme ottenuto attraverso metodi alternativi di raccolta (St) | Congelamento del seme ottenuto attraverso aspirazione o estrazione testicolare, elettroeiaculazione sotto sedazione, o da un campione di urine ottenuto dopo masturbazione. | Piccole serie di casi e case report. |
| Schermatura gonadica durante radioterapia (St) | Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dal testicolo. | Serie di casi. |
| Criopreservazione di tessuto testicolare: xenotrapianto testicolare: isolamento degli spermatogoni (Sp) | Congelamento di tessuto testicolare o cellule della linea germinale e successivo reimpianto dopo i trattamenti antitumorali o maturazione in animali. | Non ancora testato nell'uomo: testato con successo negli animali. |
| Soppressione testicolare con analoghi LHRH o antagonisti (Sp) | Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto testicolare durante chemioterapia o radioterapia. | Studi clinici non dimostrano l'efficacia di questa tecnica. |

St: standard; Sp: sperimentale

Al contrario della donna, nell'uomo, la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non risulta efficace; d'altra parte la crioconservazione del tessuto testicolare o degli spermatogoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati testati con successo nell'uomo.

### *7.1 Crioconservazione del seme*

La crioconservazione del seme rappresenta un formidabile strumento per i pazienti che si sottopongono a trattamenti medici o chirurgici potenzialmente in grado di indurre sterilità, in particolar modo in campo oncologico. La procedura, se correttamente pianificata all'interno del percorso terapeutico, può essere eseguita in tempi relativamente rapidi. Pertanto, non gravando sui tempi di inizio delle terapie antineoplastiche, dovrebbe essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti chirurgici, chimici o radianti, potenzialmente gonadotossici.

L'idea di crioconservare il seme risale già ai secoli scorsi e fu tentata per primo da Lazzaro Spallanzani nel 1776 utilizzando della neve, mentre Paolo Mantegazza nel XIX secolo ebbe per primo l'idea di una banca del seme dedicata ai militari in guerra per assicurare loro una prole.

Ma solo intorno agli anni '50 iniziò l'era della moderna criobiologia con l'introduzione e l'utilizzo delle sostanze crioprotettrici e dell'azoto liquido, ottenendo i primi successi in termine di gravidanze e la diffusione in tutto il mondo delle Banche del Seme (Sherman JF 1990).

La Banca del Seme è la struttura sanitaria deputata all'esecuzione della crioconservazione ed il suo compito è caratterizzato dalla doppia finalità di preservare la fertilità del paziente e di permettere l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita. Le patologie tumorali che vengono riscontrate nei pazienti che crioconservano il proprio seme sono principalmente rappresentate dalle neoplasie che colpiscono più frequentemente i maschi in età fertile, in particolare, i tumori testicolari ed i linfomi Hodgkin e non-Hodgkin (Gandini et al 2003).

Vista l'importanza della sfera riproduttiva in pazienti, molto spesso giovani e senza prole, è indispensabile che tale possibilità venga consigliata dagli specialisti e che ogni regione si attrezzi per assicurare tale opzione nel modo più rapido ed efficiente possibile. Nella pratica clinica è fondamentale informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possono ledere in modo irreversibile la capacità fecondante. Ancora oggi, tuttavia, si stima che a molti pazienti non venga proposto il deposito del liquido seminale.

In caso di patologie neoplastiche testicolari la tempistica utile per una corretta crioconservazione è quello antecedente all'orchiectomia oppure fra l'intervento di orchiectomia e l'inizio della chemio o radioterapia. L'atteggiamento ottimale consiste nell'offrire al paziente la possibilità di eseguire la crioconservazione in entrambi questi momenti, soprattutto nei casi in cui il testicolo non coinvolto dalla neoplasia mostri segni clinici di sofferenza per minimizzare il rischio di crioconservare un campione di scarsa qualità. Come regola generale, in ogni caso, in tutte le patologie tumorali il deposito del seme deve essere comunque eseguito prima di qualunque terapia che possa interferire con la spermatogenesi e, soprattutto, con l'integrità del genoma.

Infatti, i diversi trattamenti antineoplastici possono indurre effetti mutageni nelle cellule germinali maschili a diversi stadi di maturazione. Tuttavia, ad oggi non esistono parametri che permettano di predire l'entità del danno genomico, il potenziale effetto teratogeno e gli effetti a lungo termine su fertilità e progenie di queste terapie. Tali problematiche sono, invece, di notevole interesse per i pazienti, che frequentemente pongono numerosi quesiti in merito al proprio medico curante.

Inoltre, benché in molti pazienti avvenga il recupero della spermatogenesi, soprattutto in caso di terapie antiblastiche meno gonadotossiche come la PEB per i tumori testicolari e l'ABVD per i linfomi di Hodgkin, fino al 3% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e fino al 6% dei pazienti sottoposti a radioterapia rimangono in azoospermia e, pertanto devono poter contare sul seme crioconservato per poter sperare in una futura fertilità (Gandini et al 2006).

Per quanto riguarda le lesioni del DNA nemaspermico, invece, possono indurre mutazioni con conseguenti anomalie nella gravidanza e patologie genetiche nella progenie (Marchetti et al 2015), poiché gli spermatozoi affetti da tale danno possono comunque essere in grado di indurre gravidanza. Il danno al DNA nemaspermico può essere indotto anche dopo un solo ciclo di trattamento (Wyrobek, 2005; De Mas, 2001). Lo studio di Martinez e Brugnon (Martinez, 2016) mostra tuttavia, come in un campione di pazienti affetti da patologie neoplastiche ematologiche (linfoma di Hodgkin e non Hodgkin) ancor prima di essere sottoposti a trattamenti antineoplastici ci sia un maggior tasso di aneuploidia spermatica rispetto al gruppo di controllo sano.

Un recente lavoro ha analizzato i parametri seminali e l'integrità cromatinica nemaspermica pre e post trattamento di un'ampia coorte di pazienti affetti da tumore testicolare, evidenziando che il danno al DNA post terapia è influenzato anche dalla tipologia di trattamento. In particolare, dopo chemioterapia, è stato evidenziato, un marcato aumento di danno al DNA tra i 3 ed i 6 mesi con una successiva attenuazione dopo circa un anno dalla terapia, indicando un evidente

miglioramento dell'assetto cromatinico. Dopo radioterapia, invece, la frammentazione del DNA aumentava a 3 e 6 mesi post trattamento, ma la diminuzione era molto meno evidente tornando ai valori basali solo dopo 12-24 mesi dalla fine della terapia (Paoli et al 2015). Ancora in questo caso, appare chiaro il ruolo fondamentale dell'utilizzo del seme crioconservato pre terapia al fine di evitare la trasmissione del danno genetico indotto dalle terapie antiblastiche.

Va comunque sottolineato che il prelievo crioconservato non necessariamente sarà utilizzato, come per tutti i pazienti che recuperano la fertilità al termine dei trattamenti antineoplastici, viceversa se il paziente rimane sterile potrà utilizzare il campione anche dopo molti anni dalla crioconservazione.

Ferrari et al. in una recente revisione della letteratura, riporta che il tasso di ritiro e di utilizzo dei campioni seminali crioconservati in una Banca del Seme è relativamente ridotto, assestandosi attorno all'8%. Tuttavia, la percentuale cumulativa delle coppie che ottiene una gravidanza tramite fecondazione assistita con seme crioconservato è di circa il 49% (Ferrari et al. 2016).

Infine, oltre ai chiari benefici relativi alla preservazione della fertilità, i pazienti oncologici in età fertile possono trovare nella crioconservazione del seme un notevole sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici (Dohle et al. 2010). I progressi nella terapia antineoplastica e le sempre più sofisticate tecniche di Fecondazione Assistita hanno aperto nuove possibilità riproduttive per il maschio infertile e, quindi, la crioconservazione del seme si impone anche nei casi di liquidi seminali gravemente alterati che non avrebbero avuto nessuna possibilità di fecondare in epoca pre-ICSI (Mortimer D. 2004). Le percentuali di gravidanza ottenute utilizzando liquido seminale criopreservato, sono illustrate nella tabella 12.

***Tabella 12. Risultati ottenuti con seme crioconservato in pazienti oncologici nelle varie tecniche di riproduzione assistita (AIOM, 2016)***

| AUTORE | N° CICLI | N° COPPIE | IUI | IVF | ICSI |
|---|---|---|---|---|---|
| Kelleher et al. 2001 [163] | 91 | 60 | 11/35 (31.4%) | 6/28 (21.4%) | 12/28 (42.8%) |
| Ragni et al. 2003 [137] | 88 | 28 | 3/40 (7.5%) | 0/6 (0%) | 11/42 (26.2%) |
| Schmidt et al. 2004 [164] | 151 | 67 | 4/24 (16.7%) | - | 19/49 (34.7%) |
| Agarwal et al. 2004 [165] | 87 | 29 | 7/42 (7%) | 5/26 (19%) | 4/19 (21%) |
| Revel et al. 2005 [170] | 62 | 21 | 5.9 | - | 42% |
| Mesequer et al. 2006 [171] | 35 | - | 1/5 (20%) | - | 15/30 (50%) |
| Hourvitz et al. 2008 [166] | 169 | 118 + 54 | - | 13/54 (24.1%) | 85/169 (50.3%) |
| Van Casteren et al. 2008 [167] | 101 | 37 | 1/7 (14%) | 8/32 (25%) | 16/53 (30%) |
| Freour et al. 2011 [168] | 178 | - | 8/66 (12%) | - | 26/112 (23.2%) |
| Crha et al. 2009 [172] | 44 | 28 | - | - | 29.5% |
| Bizet et al 2012 [169] | 127 | - | 5/39 (12.8%) | 2/7 (12.8%) | 23/71 (32.4%) |
| Botchan et al. 2014 [173] | 148 | 62 | 9/81 (11.1%) | 0/12 | 34/91 (37.6%) |

IUI: Inseminazione intrauterina; IVF Fertilizzzione in vitro e embryo transfer; ICSI: Inseminazione intracitoplasmatica di ovocita e trasferimento di embrioni in utero.
NB: le percentuali di gravidanza sono espresse per ciclo e non per paziente.

### *7.2 Modalità di effettuazione della crioconservazione*

Le modalità di crioconservazione e l'attività di una Banca del Seme sono strettamente regolamentate dalle normative vigenti nei singoli Paesi della Comunità Europea, che consistono nel recepimento da parte dei vari stati della direttiva 2004/23/CE e seguenti (2006/17/CE e 2006/86/CE), emanate dal Parlamento Europeo e dal Consiglio per quanto riguarda le "prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane". Essenzialmente, viene posta particolare attenzione agli aspetti procedurali e di sicurezza per quello che riguarda la donazione/conservazione ed il controllo dei gameti, nonché quanto riguarda la codifica dei dati biologici, la lavorazione dei campioni, lo stoccaggio e l'eventuale trasferimento dei campioni. Inoltre, una Banca del Seme ed

il suo personale deve rispettare precisi criteri strutturali e funzionali, finalizzati alla salvaguardia ed alla sicurezza del materiale crioconservato, alla sicurezza dei lavoratori addetti e dei dati clinici, biologici e di identificazione/rintracciabilità dei campioni.

Un primo aspetto essenziale della crioconservazione è la conoscenza dello status infettivologico del campione. Oltre alle implicazioni relative alla tecnica di fecondazione assistita utilizzata, i virus epatite B e C, HIV e Citomegalovirus si possono teoricamente trasmettere attraverso l'azoto liquido in cui vengono conservati i campioni seminali (Bielanski 2012).

Pertanto, è necessario che l'oncologo e/o il clinico che abbia in carico il paziente lo faccia sottoporre alle indagini di laboratorio appropriate per escludere la presenza di tali virus (HBsAg, HBsAb, HBcAb, anticorpi anti HCV, anticorpi anti CMV IgG ed IgM, anticorpi anti HIV). Tali esami devono essere eseguiti non oltre tre mesi prima della crioconservazione del seme e devono essere disponibili al momento della crioconservazione. È opportuno, inoltre, che il paziente osservi un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni. Tale indicazione può, ovviamente, essere ignorata qualora la terapia antineoplastica debba essere iniziata urgentemente. Per motivi medico-legali la raccolta del campione seminale deve avvenire presso la Banca del Seme. Al paziente viene consegnato un contenitore sterile, contrassegnato con il suo nome e cognome o con un codice identificativo, in cui deve raccogliere il campione seminale per masturbazione. Il paziente deve compilare e sottoscrivere un modulo di consenso informato che regolerà il suo rapporto con la Banca del Seme. Il campione di liquido seminale crioconservato potrà essere ritirato solo dalla persona che lo ha prodotto, previa presentazione d'idoneo documento d'identità.

### *7.3 Crioconservazione di tessuto testicolare*

Può accadere che il paziente a causa di pregresse patologie e/o endocrinopatie o a causa della stessa patologia neoplastica, risulti azoospermico all'esecuzione dell'analisi seminale. In questi casi, soprattutto se il paziente è affetto da una azoospermia ostruttiva, è possibile ricercare gli spermatozoi da crioconservare direttamente nel tessuto testicolare. In questi casi, che in letteratura ammontano a circa il 10-15% del totale, ciò è possibile tramite chirurgia testicolare (TESE – Testicular sperm extraction). Generalmente in corso di orchiectomia per motivi oncologici, è possibile in corso dello stesso intervento rimuovere delle porzioni di parenchima sano per effettuare il recupero di spermatozoi da poter crioconservare in vista del futuro ricorso a tecniche di fecondazione assistita. Questo approccio ha permesso di ottenere gravidanze da pazienti azoospermici affetti da neoplasie testicolari. Tuttavia in caso di forme di azoospermia non ostruttiva è possibile che le biopsie casuali di parenchima non portino al ritrovamento di spermatozoi. Per poter mirare le biopsie ad aree di parenchima contenenti spermatozoi è possibile utilizzare un approccio microchirurgico con microscopio al tavolo operatorio (microdissection TESE- microTESE) (Haddad et al. Fert Ster 2014). Spesso tuttavia l'approccio microchirurgico è sconsigliato in caso di pazienti oncologici, poiché la micromanipolazione del parenchima testicolare potrebbe alterare la stadiazione della neoplasia.

L'efficacia della crioconservazione di spermatozoi come strategia per preservare la fertilità nei pazienti che devono sottoporsi a terapie gonadotossiche è stata dimostrata da molti lavori che riportano i risultati ottenuti con l'utilizzo del seme scongelato in cicli di riproduzione assistita ("intrauterine insemination/in vitro fertilisation" [IUI/IVF] e ICSI), come illustrato nella tabella. Nei pazienti prepuberi ad oggi non esiste una tecnica di preservazione della fertilità riconosciuta in quanto la spermatogenesi si attiva con la pubertà e quindi la crioconservazione del liquido seminale non è attuabile. È stato eseguito uno studio su primati (18 adulti e 5 prepuberi) sottoposti a prelievo di cellule staminali testicolari e successivamente a trapianto autologo che ha dimostrato in 3 primati prepuberi la produzione di spermatozoi vitali. Questo studio potrebbe fornire una possibilità da sperimentare anche a livello umano (Hermann, 2012).

### *7.4 Soppressione testicolare con analoghi del GnrH*

La protezione gonadica con analoghi del GnRh nell'uomo non ha dimostrato efficacia nella tutela della fertilità soprattutto quando usata con chemioterapici altamente gonadotossici (Waxman, 1987). Questa metodica trova il razionale nell'ipotesi che il danno dei chemioterapici sulle cellule germinali sia dovuto alla loro intensa attività replicativa. Gli agonisti del GnRH, che hanno maggiore emivita e potenza maggiore del GnRH nativo, producono inizialmente una stimolazione delle cellule ipofisarie; tuttavia la loro azione continua porta successivamente ad una desensibilizzazione e quindi ad una down-regulation dell'asse ipofisi-gonade, riducendo quindi la secrezione di FSH e LH e conseguentemente la funzione gonadica. Tuttavia, in molti esperimenti condotti sugli animali, anche sopprimendo la funzione testicolare attraverso gli analoghi del GnRH non è stato comunque possibile ottenere l'assenza di danno a carico delle cellule germinali durante trattamenti chemio- e radioterapici. Pertanto, in considerazione di tale quadro, tale metodica non risulta attualmente indicata, essendo la crioconservazione dei gameti altamente affidabile e sicura per il paziente (Leader 2011).



## 8. ISTITUTI AUTORIZZATI E METODI DI INDIVIDUAZIONE

### *8.1 Percorso per l'individuazione delle banche autorizzate, compiti*

#### *8.1.1 Strutture deputate alla conservazione della fertilità*

Le banche, intese come centri di conservazione dei gameti e dei tessuti ovarico o testicolare, possono essere inserite in Centri di fecondazione assistita (e quindi oltre alla crioconservazione dei gameti/tessuti testicolare anche il successivo utilizzo può avvenire nell'ambito della stessa struttura), oppure essere strutture autonome, dedicate solo ed unicamente alla preservazione della fertilità di pazienti affetti da patologie che richiedono trattamenti potenzialmente sterilizzanti.

In ogni caso la Banca dovrà consentire la crioconservazione senza scadenza temporale e garantire, quindi, ai pazienti, anche giovanissimi, una potenzialità riproduttiva fino a molti anni dopo la raccolta.

Le Banche devono essere strutture di riferimento per tutti i Centri oncologici ed ematologici e poiché rappresentano un impegno gestionale e organizzativo molto complesso devono essere inserite in IRCCS, Aziende Universitarie o Ospedaliere pubbliche o convenzionate. La configurazione territoriale dovrebbe prevedere la realizzazione di un definito e limitato numero di Banche regionali o interregionali, in funzione della densità della popolazione e dell'incidenza di patologie neoplastiche o che richiedono preservazione della fertilità.

#### *8.1.2 Criteri per l'individuazione delle banche*

I criteri di individuazione e autorizzazione delle banche per la conservazione di gameti e tessuti si devono basare su requisiti specifici organizzativi e tecnologici, su idonee misure di sicurezza e qualità, su volumi di attività minimi accettabili e di esperienza pregressa e sul controllo degli esiti.

Di seguito sono elencati i criteri per l'individuazione da parte delle Regioni della banca di conservazione **(tali criteri non si riferiscono alle attività di crioconservazione svolte nei centri di PMA conformi ai requisiti di cui ai decreti legislativi n. 191/2007 e n. 16/2010):**

a. deve essere situata in IRCCS, Aziende Universitarie o Ospedaliere pubbliche o convenzionate, individuati dalla Regione e periodicamente ispezionata per la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza previsti nei D. Lgs. 191/2007 e 16/2010, nonché alle Linee Guida del CNT per la gestione delle sale criobiologiche, così come previsto agli art. 6 e 7 del D. Lgs. 191/2007.
b. deve garantire un servizio dedicato e continuo con un'adeguata numerosità di personale;
c. deve possedere un'esperienza pregressa di almeno 2 anni nella lavorazione e crioconservazione della tipologia specifica di gameti e/o tessuti;
d. deve disporre di procedure convalidate per la lavorazione e conservazione dei gameti;
e. per la lavorazione e conservazione del tessuto ovarico, deve essere data evidenza dell'effettuazione di prove di validazione delle procedure e dei protocolli adottati, anche con pregressa attività di ricerca e sperimentazione;
f. deve mantenere, dopo il primo anno di attività, un volume minimo di stoccaggio e crioconservazione di almeno 200 campioni/anno di ovociti e/o embrioni e di almeno 100 campioni/anno di liquido seminale e/o tessuto testicolare;
g. deve raccogliere il follow-up a breve termine dei pazienti, in caso di riutilizzo dei materiali biologici.

[redacted]

Considerata la % di pazienti candidabili alla preservazione della fertilità e l'incidenza delle patologie nella popolazione, si raccomanda che una banca degli ovociti e del tessuto ovarico venga istituita ogni 5 milioni di abitanti e del liquido seminale/tessuto testicolare ogni 5 milioni di abitanti, restando salva la possibilità di istituire una banca, in presenza di particolari condizioni logistiche, anche qualora la regione o la provincia autonoma abbiano un numero di abitanti inferiore ai 5 milioni.

### *8.2 Requisiti di qualità e sicurezza della banca di crioconservazione*

Tutti quelli previsti nei D. lgs. 191/2007 e 16/2010, nonché le linee guida del cnt per la gestione delle sale criobiologiche in vigore. Il possesso di detti requisiti viene periodicamente verificato ai sensi dell'all. 7 del D. lgs. 191/2007.

Di seguito vengono richiamati alcuni requisiti ulteriori a quelli previsti nei citati decreti, specifici per il settore:

#### *8.2.1 Organizzazione della Banca*

Salvo il caso in cui la struttura si configuri come centro PMA, identificazione di un Responsabile che soddisfi le seguenti condizioni e possieda le seguenti qualifiche minime:

- Banche di gameti/tessuto ovarico femminili: il Responsabile deve essere in possesso di un diploma di laurea in medicina e specializzazione in Ginecologia e Ostetricia e di esperienza pratica di almeno due anni nel settore. Il Responsabile della Banca è affiancato almeno da un biologo o un biotecnologo o un medico con esperienza in conservazione di ovociti/tessuto ovarico, Responsabile di laboratorio, che gestisce tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore.
- Banca del seme/tessuto testicolare: il Responsabile deve essere in possesso di un diploma di laurea in medicina e specializzazione in Endocrinologia e Malattie del metabolismo e avere almeno due anni di esperienza nel settore. Il Responsabile della Banca è affiancato almeno da un biologo o un biotecnologo o un medico con esperienza in conservazione del liquido seminale/tessuto testicolare, Responsabile di laboratorio, che gestisce tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore.
- Il Responsabile della Banca può anche essere un Biologo, con esperienza pratica di almeno due anni nel settore. In questo caso, dovrà essere identificato un laureato in medicina e specializzazione in Ginecologia e Ostetricia (per la banca di conservazione di gameti femminili/tessuto ovarico) o specializzazione in Endocrinologia e Malattie del metabolismo (per la banca di conservazione di gameti maschili/tessuto testicolare) quale responsabile delle attività cliniche e mediche della Banca.

#### *8.2.2 Sistema di Gestione della Qualità*

La Banca deve applicare e mantenere un sistema documentato di gestione della qualità, per il quale deve essere nominato un responsabile, non direttamente coinvolto nelle attività della banca.

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere almeno 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.

Rintracciabilità

Per tutto il percorso, dal momento dell'inserimento del paziente nel percorso di preservazione fino al possibile riutilizzo futuro dei gameti/tessuti conservati, dovrà essere garantita la totale

tracciabilità per ogni fase della pratica clinica e biologica, compreso il prelievo/raccolta, traporto, conservazione di tutto il materiale e reagenti venuti a contatto con i gameti/tessuti, gli operatori che hanno effettuato le procedure, gli strumenti utilizzati. Deve inoltre essere tracciato anche l'eventuale riutilizzo dei gameti/tessuti.

Screening per patologie infettive

Prima di procedere alla conservazione dei gameti/tessuto ovarico/tessuto testicolare i pazienti devono aver effettuato i test per ricerca di:

- anticorpi anti virus HIV 1 e 2;
- anticorpi anti virus dell'epatite C (HCV);
- antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg e HBcAb).

I test devono essere effettuati al momento della raccolta/prelievo dei materiali, oppure, se non è possibile, entro 7 giorni dalla donazione (si tratta del «campione della donazione»).

Ulteriori test specifici possono essere richiesti in caso di provenienza del donatore da aree geografiche endemiche per altre patologie infettive.

Strutture

Requisiti per la processazione

La lavorazione di gameti, tessuto ovarico e tessuto testicolare deve avvenire sotto cappa a flusso laminare (classe A) con un ambiente di fondo che abbia una qualità dell'aria equivalente almeno al grado D di cui all' allegato 1 della Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice- GMP).

Nelle strutture in cui sono accettati gameti e tessuti da donatori infetti da HIV, HBV o HCV, le lavorazioni devono essere effettuate separatamente e devono essere attivate efficaci procedure di pulizia straordinaria delle superfici utilizzando, per esempio, prodotti validati per l'inattivazione virale.

Criopreservazione e stoccaggio

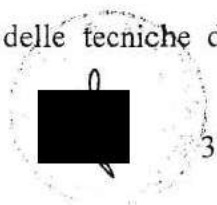
In caso di lavorazione e crioconservazione con impiego di azoto liquido devono essere osservate tutte le misure atte a garantire la sicurezza del personale e dei gameti/tessuti conservati conformemente alle Linee Guida CNT per la sala criobiologica di un Istituto dei Tessuti in vigore.

Ogni banca deve dotarsi di apparecchiature idonee dedicate per effettuare la crioconservazione e lo stoccaggio, i parametri critici devono essere controllati e monitorati.

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.

### *8.3 Informazioni ai cittadini*

a. Dovrà essere istituito un sistema di contatto a livello regionale con i cittadini/pazienti per ricevere informazioni e chiarimenti sul percorso. A questo scopo dovrà essere istituito un numero telefonico dedicato e un indirizzo email specifico. Il numero telefonico, situato in una struttura pubblica, disponibile in orario d'ufficio, deve essere in grado di dare ai cittadini le seguenti indicazioni:
   - informazioni di carattere generale sulle possibilità e sul significato delle tecniche di oncofertilità;



- informazioni sui servizi di oncologia che, a seconda delle patologie, possano, a seguito di una specifica diagnosi, indirizzare i pazienti verso una corretta conservazione dei gameti;
- informazioni sulle banche in grado di conservare correttamente i gameti femminili e maschili -contatti via mail con esperti di oncofertilità e di conservazioni dei gameti.

Verrà inoltre creato di un sito/pagina web informativa, dove il paziente potrà trovare le informazioni necessarie sulle patologie trattate, sulle strutture, sulle banche, sulla tipologia di attività svolta.

b. Il Percorso per la Preservazione della fertilità dovrà disporre di un sistema di prenotazione dedicato con disponibilità per consulenza specialistica al paziente entro 72 ore.

c. Dovranno essere previsti sistemi di monitoraggio della soddisfazione dei pazienti e modalità per la gestione di eventuali reclami/segnalazioni.

### *8.4 Normativa europea e nazionale di riferimento*

1. DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
2. DIRETTIVA 2006/17/CE DELLA COMMISSIONE dell'8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani.
3. DIRETTIVA 2000/86/CE DELLA COMMISSIONE del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni avverse ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
4. DIRETTIVA 2012/39/UE DELLA COMMISSIONE del 26 novembre 2012 che modifica la direttiva 2006/17/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative agli esami effettuati su tessuti e cellule umani.
5. D.Lgs. 6/11/07 n. 191 Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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.
6. D.Lgs. 25/01/10 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.
7. D.Lgs. 30/05/12 n. 85 Modifiche ed integrazioni al 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.

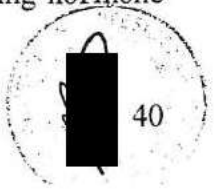
[redacted]

8. Legge 01/04/99 n. 91 Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti.
9. D.Lgs. 81/08 e norme collegate relative alla tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro.
10. D.Lgs. 196/03 Codice in materia di protezione dei dati personali.
11. Decreto 10/10/2012 Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo, così come modificato dal D.M. 29/07/2015.
12. D.P.R. 15/07/03 n. 254 Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell'articolo 24 della Legge 31 luglio 2002, n. 179.
13. Linee guida per la sala criobiologica di un istituto dei tessuti, Centro Nazionale Trapianti, novembre 2014
14. Guide to the quality and safety of Tissues and Cells for human application, EDQM 2nd edition 2015
15. UNI EN ISO 14644-1:2001 Camere bianche ed ambiente associato controllato. Classificazione della pulizia dell'aria.
16. UNI EN ISO 14644-2:2001 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Specifiche per la prova e la sorveglianza per dimostrare la conformità continua con la UNI EN ISO 14644-1.
17. UNI EN ISO 14644-3:2006 Camere bianche ed ambienti associati controllati parte 3: metodi di prova.
18. UNI EN ISO 14644-4:2004 Camere bianche ed ambienti associati controllati. Parte 4: progettazione, costruzione e avviamento.
19. UNI EN ISO14698-1:2004 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Controllo della biocontaminazione parte 1: principi generali e metodi.
20. UNI SPERIMENTALE 10127-1:1992 Guida per la definizione degli intervalli di taratura di strumenti per misurazione: criteri generali.
21. UNI SPERIMENTALE 10127-2:1992 Guida per la definizione degli intervalli di taratura di strumenti per misurazione: intervalli consigliati per misurazioni lineari, angolari e geometriche.
22. EC GUIDE TO MANUFACTURING PRACTICE - REVISION TO ANNEX 1. Title: Manufacture of Sterile Medicinal Products – February 2008.



## 9. BIBLIOGRAFIA


1. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I Ash S Stemmer SM, Ben-Haroush A, Freud E, Kravarusic D, Sapir O, Fisch B. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. Hum Reprod. 2016 Apr;31(4):750-62.
2. AIOM, 2016 Linee guida Preservazione della fertilita' nei pazienti oncologici edizione 2016.
3. Alvarez M, Solé M, Devesa M, Fábregas R, Boada M, Tur R, et al. Live birth using vitrified warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. Reprod Biomed Online. 2014;28(6):663-8
4. Armuand G M., Rodriguez-Wallberg KA., WettergrenL, AhlgrenJ, Enblad G, HouglundM, and Lampic C Sex Differences in Fertility-Related Information Received by Young Adult Cancer Survivors J Clin Oncol. 30, 17: 2012
5. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. Br. J. Radiol., 1980; 53:271.
6. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. Cancer Res 1985, 45(8):3651-3656.
7. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. Biol Reprod 1995, 52(2):365-372.
8. Azim AA, Costantini-Ferrando M, and Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. Journal of clinical oncology. 2008; 26 (16): 2630-2635.
9. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2011, 47:74-83.
10. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer; 2013; 47:74-83.
11. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertility and sterility 2009, 91(3):694-697.
12. Baker TG., Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am. J. Obstet. Gynecol., 1971;110:746.
13. Barton SE, Missmer, SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer surviors are lowresponders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility, 2012; 97: 381-386.
14. Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. J Assist Reprod Genet.2010;27(8):491
15. Bielanski A. A review of the risk of contamination of semen and embryos during cryopreservation and measures to limit cross-contamination during banking to prevent disease transmission in ET practices. Theriogenology. 2012 Feb;77(3):467-82
16. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al.: Prevention of irreversible chemotherapy- induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod 1996, 11:1620 –1626.

17. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus 2000, 9:401– 405.

18. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes or ovaries. Oncologist 2007, 12:1044-1054.

19. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril 2008, 89:166-173.

20. Blumenfeld Z et al Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors. The Oncologist 2015; 20: 1283-1289.

21. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. Br J Cancer 1990, 61:861-865.

22. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, De Luca R, De Santis L, Porcu E, La Sala GB, Ferraretti A, Bartolotti T, Coticchio G, Scaravelli G. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical out come. Fertil Steril 2010.

23. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Lailla JM, Balasch J 2001 Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. J Clin Endocrinol Metab 86:4489–4494.

24. Cao, Y.-X. & Chian, R.-C. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. Semin. Reprod. Med. **27,** 456–464 (2009).

25. Cardoso F, Sibylle L, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European Journal of Cancer, 2012; 48: 3355-3377.

26. Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. Fertil Steril 2007, 87:702-705.

27. Ciotti PM, Porcu E, Notarangelo L, Magrini O, Mazzocchi A, Venturoli S. Meiotic spindle recovery is faster in vitrification of human oocytes compared to slow freezing. Fertil Steril. 2009 Jun;91(6):2399-407.

28. Cobo A, Juan D, Garcia-Velasco A, Domingo J, Remohí J.Antonio Pellicer, 2013. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? Fertil Steril. 2013; 99 (6), 1485-1495.

29. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J, 2014. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. Fertil Steril. 2014; 102 (4): 1006-1015e4.

30. Coticchio, G., Dal-Canto, M., Guglielmo, M.-C., Mignini-Renzini, M. & Fadini, R. Human oocyte maturation in vitro. Int. J. Dev. Biol. **56,** 909–918 (2012).

31. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population –based cohort study from Sweden. PLoS Med 2006, 3(9):e336.

32. Da Motta EL, Bonavita M, Alegretti JR, Chehin M, Serafini P. Live birth after 6 years of oocyte vitrification in a survivor with breast cancer. J Assist Reprod Genet. 2014;31(10): 1397-400.

33. Del Mastro, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. Ann Oncol 2006, 17:74-78.

34. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 2011, 306(3):269-276.

35. De Mas, P. et al. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 16, 1204–1208 (2001).

36. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature Int J Urol. 2010 Apr; 17(4):327-31. Review

37. Dolmans, M.-M. et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J. Assist. Reprod. Genet. 30, 305–314 (2013).

38. Donnez, J. et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil. Steril. **99,** 1503–1513 (2013).

39. Donnez J, dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique toward routine clinical practice. J Assist reprod Genet 2015, 32:1167-1170.

40. Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Ovarian tissue freezing: current status. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. **27,** 222–230 (2015).

41. Eman AFK, Mona HMA. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in adult mice. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 1023-1029

42. Fadini, R. et al. Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 27, 3601–3608 (2012).

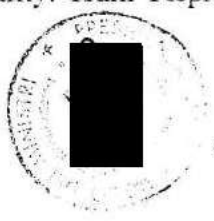
43. Feddy M.J, Godsen RG., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson JF., accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implication for forecasting menopause. hum. reprod. 7,10. 1342-46. 1992.

44. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2016 Jul;33(1):29-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.002. Epub 2016 Apr 20.

45. Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. Gynecol Endocrinol 2005, 20:274-278.

46. Friedler, S., Koc, O., Gidoni, Y., Raziel, A. & Ron-El, R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 97, 125–133 (2012).

47. Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, Dondero F, Lenzi A. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. Hum Reprod 18(4):796, 2003.



48. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod. 2006 Nov;21(11):2882-9. Epub 2006 Sep 22.

49. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L, Pellicer A, 2013. 5-years experience employing oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013; 99(7): 1994-9.

50. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol 2011, 29(17):2334-2341.

51. Glujovski D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD010047.

52. Goldman KN, Noyes NL, Knopman JM, McCaffrey C, Grifo JA. Oocyte efficiency: does live birth rate differ when analyzing cryopreserved and fresh oocytes on a per-oocyte basis? Fertil Steril. 2013;100(3): 712-7.

53. Gosden R.G. Biology of menopause: The causes and consequences of ovarian ageing. Academic press London, 1985.

54. Gradishar W., Shilky R.L. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Seminars in oncology 16.5. 425-36,1989.

55. Grynberg, M, Ren_e Frydman. Male fertility preservation: innovations and questions. Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 2, February 2016 0015-0282

56. Haddad N, Al-Rabeeah K, Onerheim R, Zini A. Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. Fertil Steril. 2014 Apr; 101(4):956-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.052. Epub 2014 Feb 12.

57. Haie-Meder, C. et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **25,** 419–424 (1993).

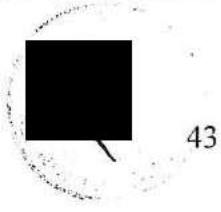
58. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. Cell Stem Cell 2012; 11:715–26.

59. Hokken-Koelega AC, Van der Lely AJ, Hauffa BP, Haeusler G, Johannsson G, Maghnie M, Argente J, DeSchepper J, Gleeson H, Gregory JW, Höybye C, Kalestimur F, Luger A, Muller H, Neggers S, Popovic-Brkic V, Porcu E, Savendahl L, Shalet S, Spiliotis BE, Tauber M. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. Endocr Connect. 2016 Nov 1. pii: EC-16-0028.

60. Horning SJ., Hoppe RT., Kaplan HS., Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for hodgkin's disease. The New Engl. J. of Medicine 304:1377-81, 1981

61. Jansson PO., Jansson I., Skrytene A., Dambler J., Lindstedt G. Ovarian endocrine function in young women undergoing radiotherapy for carcinoma of the cervix. Ginecol Oncol, 1981;11:218.

62. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. J Assist Reprod Genet. 2011; 28: 1167–70.



63. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans MM. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J Assist Reprod Genet. 2012 ;29(6):465-8

64. Lambertini M., Ceppi M., Poggio F., Peccatori F. A., Azim H. A. Jr, Ugolini D., Pronzato P., Loibl S., Moore H. C. F., Partridge A. H., Bruzz P. & Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormonereleasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol 26,12: 2015

65. Lambertini M., Del Mastro L. Cancer and fertility preservation: International recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 14:1, 2016.

66. Lambertini M., Cinquini M., Moschetti I., Peccatori FA., Anserini P, Valenzano Menada M, Tomirotti M., Del Mastro L. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. . Eur J Cancer 71; 2017

67. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. Br J Cancer 2006, 94:142-146.

68. Lawrenz B, Banys M, Henes M, et al. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet, 2011; 283(4):837-843.

69. Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. Br J Haematol. 2011 May; 153(3):291-308. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08629.x. Review.

70. Lee SJ, Shover LR, Partridge AH, Patrizio P, Hammish Wallace W, Hagarty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006, 24(18):1-15.

71. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. Hum Reprod, 2008; 23(1):105-111.

72. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, d'Aloja P, Spoletini R, Scaravelli G. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Fertil Steril. 2014;102(1): 90-95.e2.

73. Linee Guida "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici". AIOM, 2013

74. Linee Guida "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici". AIOM, 2015

75. Linee Guida ASCO (American Society of Clinical Oncology), 2013

76. Litton JK. Breast cancer and Fertility. Curr Treat Options Oncol, 2012; 13:137-145.

77. Longhi A., Porcu E., Petracchi S., Versari M., Conticini L., Bacci G. Reproductive functions in female patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for localized osteosarcoma of the extremity. Cancer, 2000; 89(9): 1961-65.

78. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennano L, Magdalinski AJ, Patridge AH, Quinn G, Wallace WH and Kutluk Oktay. Fertility preservation for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(19): 2500-2510.

[redacted]

79. Mandl AM., The radiosensitivity of germ cells. Biol Rev. 1964; 39:288

80. Marchetti F, Bishop J, Gingerich J, Wyrobek AJ. Meiotic interstrand DNA damage escapes paternal repair and causes chromosomal aberrations in the zygote by maternal misrepair. Sci Rep. 2015 Jan 8; 5:7689. doi: 10.1038/srep07689.

81. Marcello MF, Nucifero G., Romeo R., Di Dino G., Russo I., Russo A., Palumbo G., Schliro' G.: Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. Cancer, 1990; 66: 2099-04.

82. Martinez Guillaume, Marie Walschaert, Marine Le Mitouard, Remi Borye, Claire Thomas, Jacques Auger. Isabelle Berthaut, Florence Brugnon. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. Fertility and Sterility 2016 0015-0282.

83. Meirow D. Reproduction post chemotherapy in young cancer patients. Molecular and cellular Endocrinoloy, 2000; 169:123-31.

84. Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. Fertil Steril. 2016 Aug;106(2):467-74.

85. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Pauzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149(2):17

86. Morice, P. et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc. 21, 951–963 (2011).

87. Mortimer D. Cryopreservation and assisted human conception. Reprod Biomed Online 9:134, 2004

88. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012, 30(5):533-538.

89. Nicosia SV., Matus-Ridley M., Meadows T. Gonadal effects of cancer therapy in girls. Cancer, 1985; 55:2364-72.

90. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online, 2009; 18(6):769-76.

91. Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. J Assist Reprod Genet. 2010; 27: 495–9.

92. Oktay, K. & Karlikaya, G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N. Engl. J. Med. 342, 1919 (2000).

93. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. Oktay K., Turan V., Bedoschi G., Pacheco FS., and Moy F. J Clin Oncol. 33, 22: 2015

94. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril 2005, 84(5):1308-1315.

95. Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment.

[redacted]

Andrology. 2015 Jan;3(1):122-8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x. Epub 2014 Sep 2

96. Paradisi R. , Macciocca M., Vicenti R., Rossi S., Morselli-Labate AM, Mastroroberto M, Seracchioli R, Fabbri R. New insights in the selection and management of cancer patients applicants for ovarian tissue cryopreservation. Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–5 2016.

97. Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: A preliminary report. Gynecol Oncol 2001. 81:391-397.

98. Porcu E, Ciotti PM, Venturoli S. Handbook of human oocyte cryopreservation. Cambridge University Press 2013

99. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Ciotti MP, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injectoion of cryopreserved human oocytes. Fertility and Sterility 68; 4, 724-726, 1997.

100. Porcu E, Fabbri R, Petracchi S, Seracchioli R, Ciotti PM, Flamigni C. Ongoing pregnancy after ICSI of epididymal spermatozoa into cryopreserved human oocytes. Journal of Assisted Reproduction And Genetics, 16; 5, 283-285,1999.

101. Porcu E, Fabbri R, Petracchi S, Ciotti PM, Flamigni C. Ongoing pregnancy after intracytoplasmic injecton of testicular spermatozoa into cryopreserved human oocytes. American Journal of Obstetric and Gynecology. 180; 4, 1044-1045, 1999.

102. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Giunchi S, Fratto R, Ciotti PM, Venturoli S, Flamigni C. Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. Molecular and Cellular Endocrinology. Nov; 169, 33, 2000

103. Porcu E. Oocyte freezing. Semin Reprod Med. Sep;19 (3), 221-230, 2001.

104. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocyte cryopreservation in oncological patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2004;113 Suppl 1:S14-6

105. Porcu E, Venturoli S. Progress with oocyte cryopreservation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Jun;18(3):273-9.

106. Porcu E, Bazzocchi A, Notarangelo L, Paradisi R, Landolfo C, Venturoli S. Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes., 2008;15(6):529-35.

107. Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, Moscarini M, Ambrosini G. Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. Reprod Biomed Online, 2008a; 17(2):265-7.

108. Porcu E, Cipriani L, Damiano G, Bazzocchi A, Bianchi A, Albonetti F, Fabbri F, Dall'O' F, Orsili I, Maestri S, Notarangelo L, Rossi S, Orazi L, Venturoli S. Oocyte cryopreservation after ovarian stimulation with gonadotropin and Letrozole to save fertility in breast cancer. 30° Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Munich, Germany – June 29 to 2 July 2014; Abstract. P-287

109. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocytes cryopreservation: a guideline. Fertil Steril, 2013; 99: 37-43.

110. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improbe clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2006. 106:514-523.

[redacted]

111. Revelli, A. et al. Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. Fertil. Steril. 99, 227–230 (2013).

112. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecol Endocrinol. 2013 Nov;29(11):993-6. doi: 10.3109/09513590.2013.819083. Epub 2013 Sep 3.

113. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod. 2010; 25(1): 66-73.

114. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, Pellicer A. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification Fertil Steril., 2010;93(1):268.e11-3

115. Sherman JF. Cryopreservation of Human Semen. In Keel BA, Webster BW (Eds). Handbook of the Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility. CRC Press, Boca Raton, 1990, p. 229.

116. Stern, C. J., Toledo, M. G., Hale, L. G., Gook, D. A. & Edgar, D. H. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 51, 268–275 (2011).

117. Stern, C. J. et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. Hum. Reprod. Oxf. Engl. 28, 2996–2999 (2013).

118. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 117: 561e7.

119. Telfer, E. E. & Zelinski, M. B. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. Fertil. Steril. 99, 1523–1533 (2013).

120. Turan V, Bedoschi G, Moy F and Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. Fertil and Steril. 2013; 100, (6).

121. Yang D et al. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. Fertil Steril. 2007;87(6):1469.e1-4

122. Wallace HB,a Thomas W. Kelsey, Ph.D.,b and Richard A. Anderson. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 1, January 2016 0015-0282.

123. Waxman, J. H. et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. Cancer Chemother. Pharmacol. 19, 159–162 (1987).

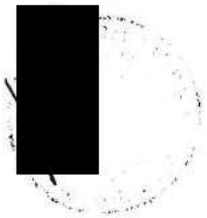
124. 100. Wennerholm UB et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. Hum Reproduc 2009; 24: 2158-2172.

125. 101. Winther, J. F. et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 30, 27–33 (2012).

[redacted]

126. Wyrobek, A. J., Schmid, T. E. & Marchetti, F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 31–35 (2005).

127. Zhang Lu, Li-Ying Yan, Xu Zhi, Jie Yan, Jie Qiao. Female Fertility: Is it Safe to "Freeze?" Chinese Medical Journal ¦ February 5, 2015 ¦ Volume 128 ¦ Issue 3.



**APPENDICE**

# PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ



## SINOSSI DEL PERCORSO DI TUTELA DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

1. Constatazione dell'aumento recente progressivo del tasso di sopravvivenza al cancro
2. Conseguente apertura di una prospettiva di fertilità nei/nelle pazienti sopravvissuti al cancro
3. Necessità di protezione della fertilità dal cancro
4. Identificazione dell'esigenza di fertilità dei pazienti da parte dei centri oncologici ed ematologici
5. Invio all'Unità organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità di riferimento regionale e valutazione della eventuale opportuna strategia di protezione-preservazione della fertilità a seconda della diagnosi neoplastica e delle condizioni anatomico e funzionale delle gonadi
6. Le strategie di protezione-preservazione della fertilità annoverano:
   a) Chirurgia conservativa (es tumore borderline ovaio)
   b) Trasposizione ovarica (es in caso di Irradiazione)
   c) Trattamento medico con analoghi del GnRH (riduzione dell'insulto chemioterapico alle gonadi)
   d) Crioconservazione dei gameti maschili (tecnica semplice e poco invasiva sia come raccolta dei gameti sia come procedura di crioconservazione)
   e) Crioconservazione dei gameti femminili (tecnica relativamente semplice preceduta da superovulazione con gonadotropine-analoghi del GnRH ed eventualmente letrozolo da valutare caso per caso)
   f) Crioconservazione del tessuto gonadico maschile (tecnica relativamente complessa in caso di non disponibilità di gameti eiaculati)
   g) Crioconservazione del tessuto gonadico femminile (tecnica complessa, ancora sperimentale da scegliere in caso di mancanza di tempo per la superovulazione o di soggetti prepuberi nei quali sia effettivamente indicata considerando il bilancio costi/benefici)
7. Il Centro organizzativo di Medicina e Chirurgia della Fertilità di riferimento Regionale, a seconda della propria organizzazione, e del bacino di utenza, e della tecnica di protezione-preservazione della fertilità, può scegliere di eseguire al proprio interno la strategia prescelta o di indirizzare l'esecuzione materiale ad un Centro Satellite di Preservazione della Fertilità (Banca) autorizzato per questi fini. La Banca dovrà avere i requisiti stabiliti al cap. 8 del documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" e, in particolare, quelli previsti al punto 8.1.2.
8. È ipotizzabile che il numero di Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità sia di 1 ogni circa 5 milioni di abitanti e, pertanto, circa 10 nel territorio nazionale dislocati per Regioni o aggregazioni di Regioni.

[redacted]

9. L'Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità identificata dalla Regione/aggregazioni di Regioni sarà il punto di riferimento per i Centri Oncologici ed ematologici, ed in particolare per l'utenza, mettendo a disposizione un numero telefonico dedicato con personale esperto nel valutare le richieste e con presa in carico dei pazienti entro 48-72 ore

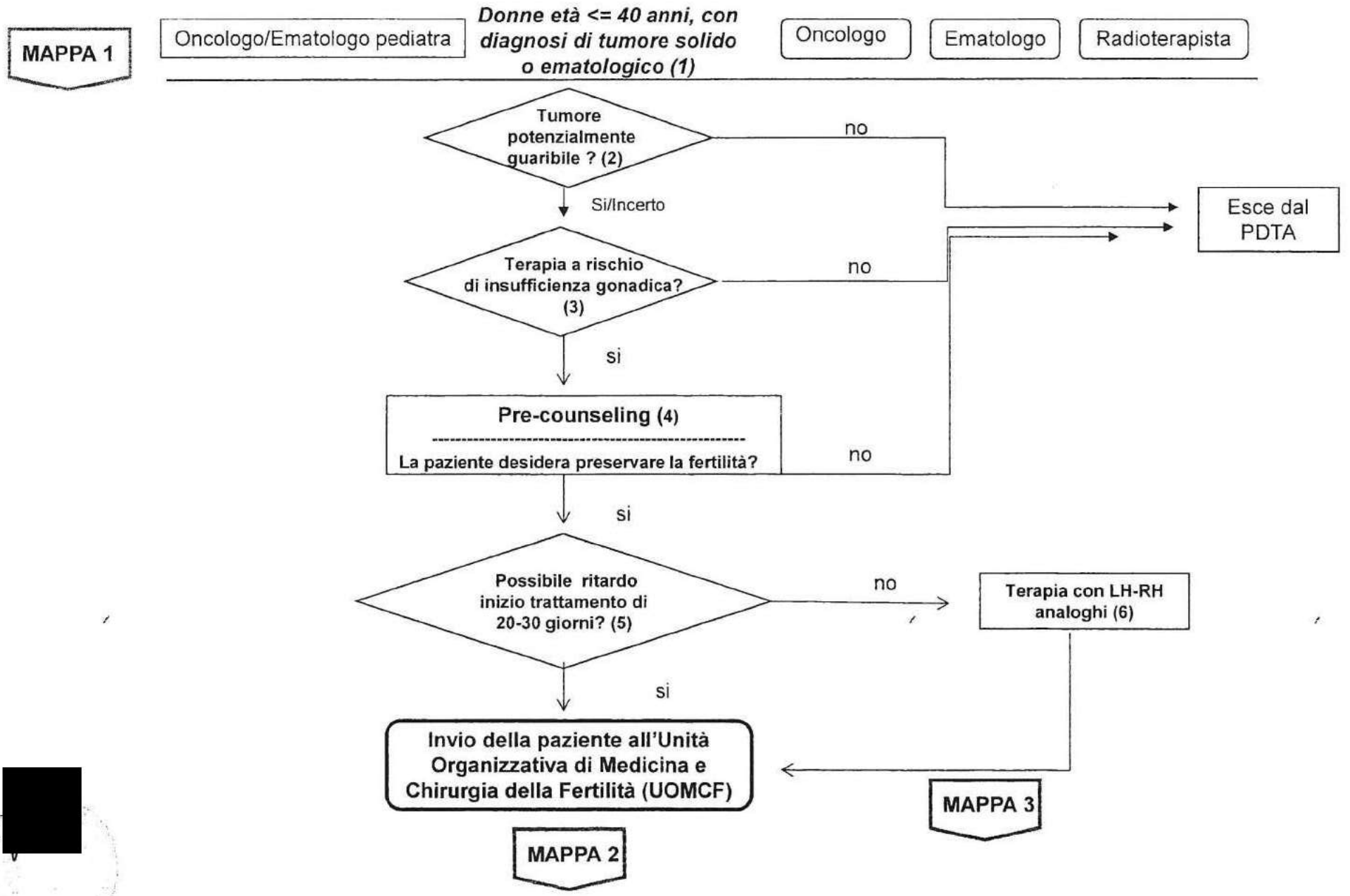
10. L'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità si farà carico del follow up post interventi dei pazienti con verifica periodica della riserva gonadica e disponibilità all'eventuale ripristino della fertilità se necessario con procedure chirurgiche (es reimpianto tessuto gonadico) o di procreazione medicalmente assistita con gameti crioconservati o freschi (a seconda della riserva funzionale residua)

11. L'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità resterà costantemente in contatto e a disposizione del Centro Oncologico ed ematologico di Riferimento per ogni eventuale variazione della prognosi neoplastica.

12. Attività formativa. Verrà organizzata un' attività formativa sulla Fertilità per Oncologi e Medici di Medicina Generale come da Piano Nazionale della Fertilità del Ministero della Salute

13. Indicatori di Qualità. Verranno stabiliti indicatori di qualità che valutino i tempi di risposta delle strutture, il numero di trattamenti, i risultati ottenuti incluse le gravidanze ed i follow up dei bambini nati ecc




MAPPA 1
Oncologo/Ematologo pediatra
Donne età <= 40 anni, con diagnosi di tumore solido o ematologico (1)
Oncologo
Ematologo
Radioterapista
Tumore potenzialmente guaribile ? (2)
no
Si/Incerto
Esce dal PDTA
Terapia a rischio di insufficienza gonadica? (3)
no
si
Pre-counseling (4)
La paziente desidera preservare la fertilità?
no
si
Possibile ritardo inizio trattamento di 20-30 giorni? (5)
no
Terapia con LH-RH analoghi (6)
si
Invio della paziente all'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità (UOMCF)
MAPPA 3
MAPPA 2

**NOTE ALLA MAPPA 1**
**PAZIENTE CON DIAGNOSI DI TUMORE, CHE NECESSITA DI TRATTAMENTI POTENZIALMENTE GONADOTOSSICI, IN ETA' FERTILE (<= a 40 anni).**

**Nota 1.** questo PDTA è indirizzato a persone dalla pubertà ai 40 anni. Per eventuali soggetti in età prepubere, la raccolta di tessuto ovarico in laparoscopia, sarà di volta in volta valutato insieme ai genitori del minore.

**Nota 2.** E' a carico dello specialista che ha in cura la paziente, valutare la prognosi del tumore.

**Nota 3.** E' a carico dello specialista che ha in cura la paziente, una volta stabilito il tipo di trattamento oncologico, definire il grado di potenziale tossicità gonadica e attivare il percorso per garantirne la preservazione della fertilità. E' prevista una specifica formazione per garantire a tutti i pazienti oncologici l'applicazione del PDTA, ove indicato.

**Nota 4.** Questo pre-counseling va effettuato presso il centro di oncologia che ha in cura la paziente. E' consigliabile che l'oncologo (o al pediatra oncologo, o al radioterapista, o al chirurgo-in base al tipo di tumore), sia coadiuvato dallo psicologo. Il pre-counseling permette di identificare se la paziente è desiderose di sottoporsi a procedure invasive, evitando l'invio all'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della fertilità (UOMCF) di pazienti non interessate. L'obiettivo è quello di garantire a tutte le potenziali pazienti di mantenere la fertilità. L'invio all'UOMCF deve garantire una rapida presa in carico. Ogni centro di oncologia dovrà pertanto dotarsi di una procedura scritta, condivisa con l'UOMCF nella quale vanno definiti, tempi e modalità della presa in carico, sia per femmine che per maschi.

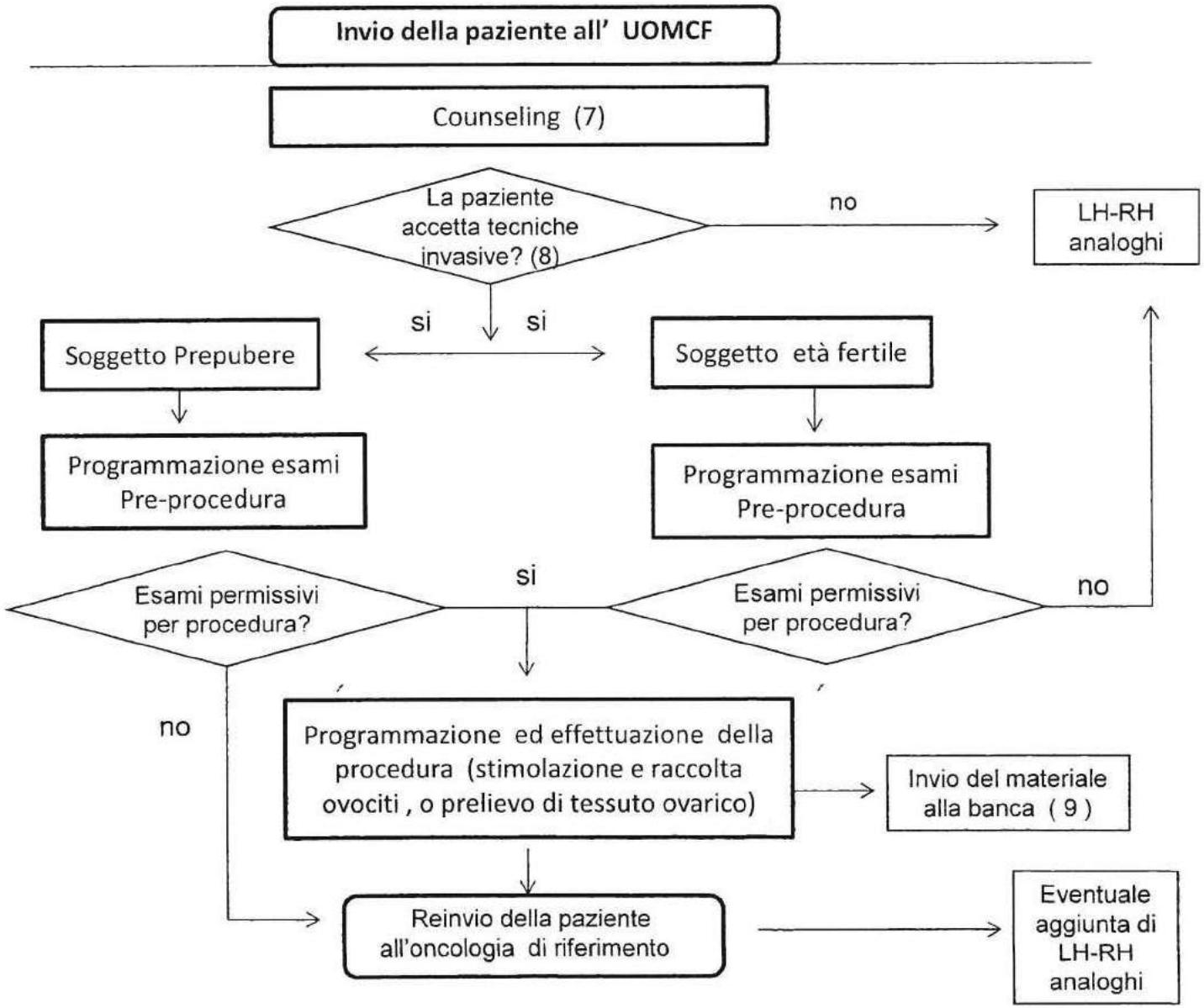
**Nota 5.** Devono essere garantiti i tempi massimi di effettuazione della presa in carico e delle procedure, con appuntamento entro massimo 72 ore. Viene proposto un tempo massimo di 30 giorni dalla segnalazione del/della paziente all'UOMCF, al reinvio in oncologia, per inizio trattamento antitumorale.

**Nota 6.** Se la paziente non desidera effettuare procedure invasive di preservazione della fertilità, verrà proposto un trattamento con LH-RH analoghi.

[redacted]

## PAZIENTE CON TUMORE DESIDEROSA DI PRESERVARE LA FERTILITA'

MAPPA 2



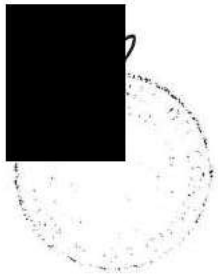

[redacted]

## NOTE ALLA MAPPA 2.
## PAZIENTE CON TUMORE DESIDEROSA DI PRESERVARE LA FERTILITA'. INVIO DELLA PAZIENTE ALL'UOMCF.

**Nota 7.** Il counseling sarà effettuato presso l'UOMCF. dove è presente un team multidisciplinare dedicato; in quell'occasione sarà valutata l'idoneità del soggetto per le varie tecniche di preservazione della fertilità.

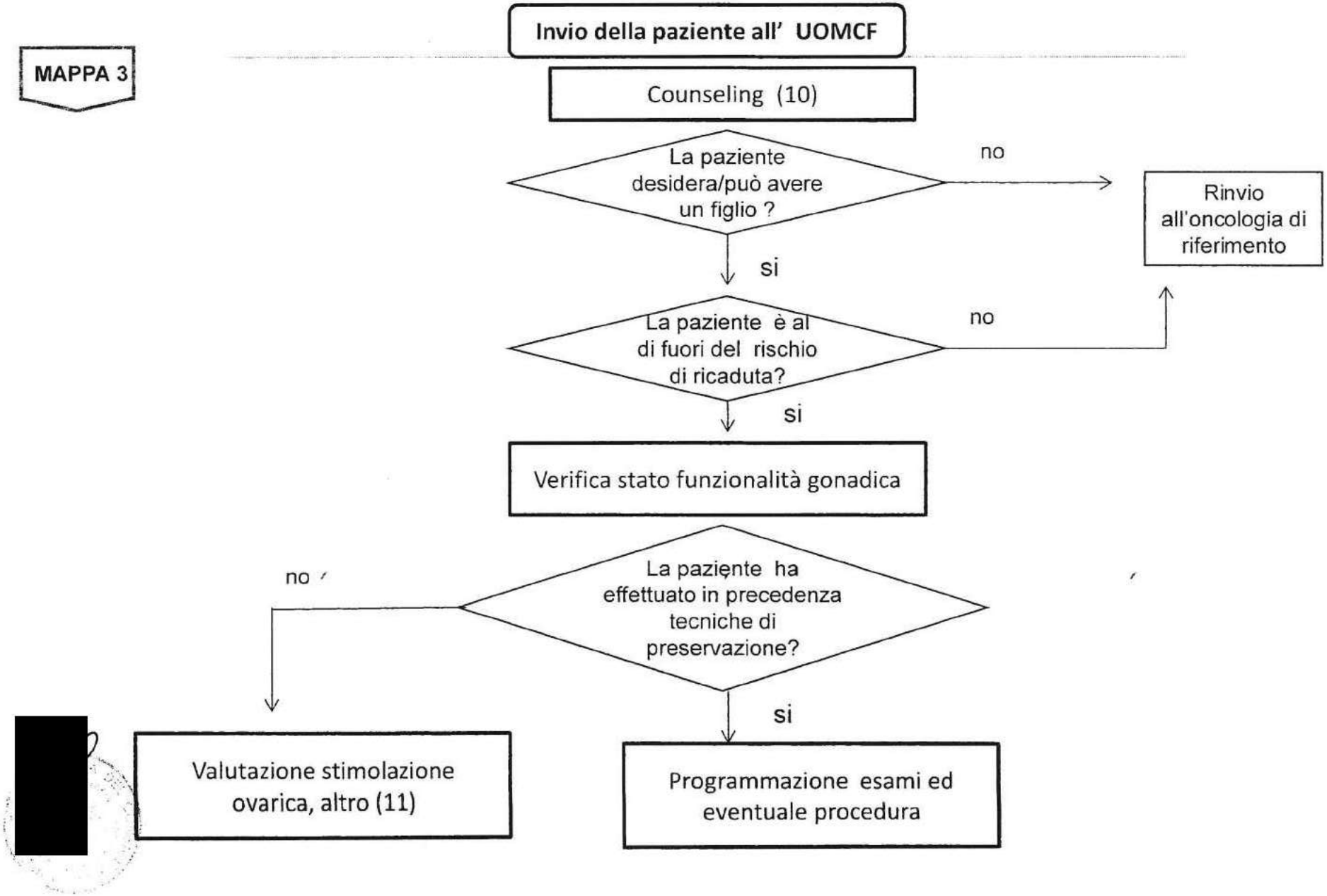
**Nota 8.** Nel colloquio il medico dell'UOMCF proporrà alla paziente le diverse opzioni.

**Nota 9.** L'UOMCF deve garantire in proprio, o tramite accordo scritto con Biobanca del SSN o struttura accreditata, la conservazione del materiale in conformità alle direttive vigenti .



## PAZIENTE IN ETA' FERTILE SOTTOPOSTA A TRATTAMENTI ANTITUMORALI GONADOTOSSICI

MAPPA 3

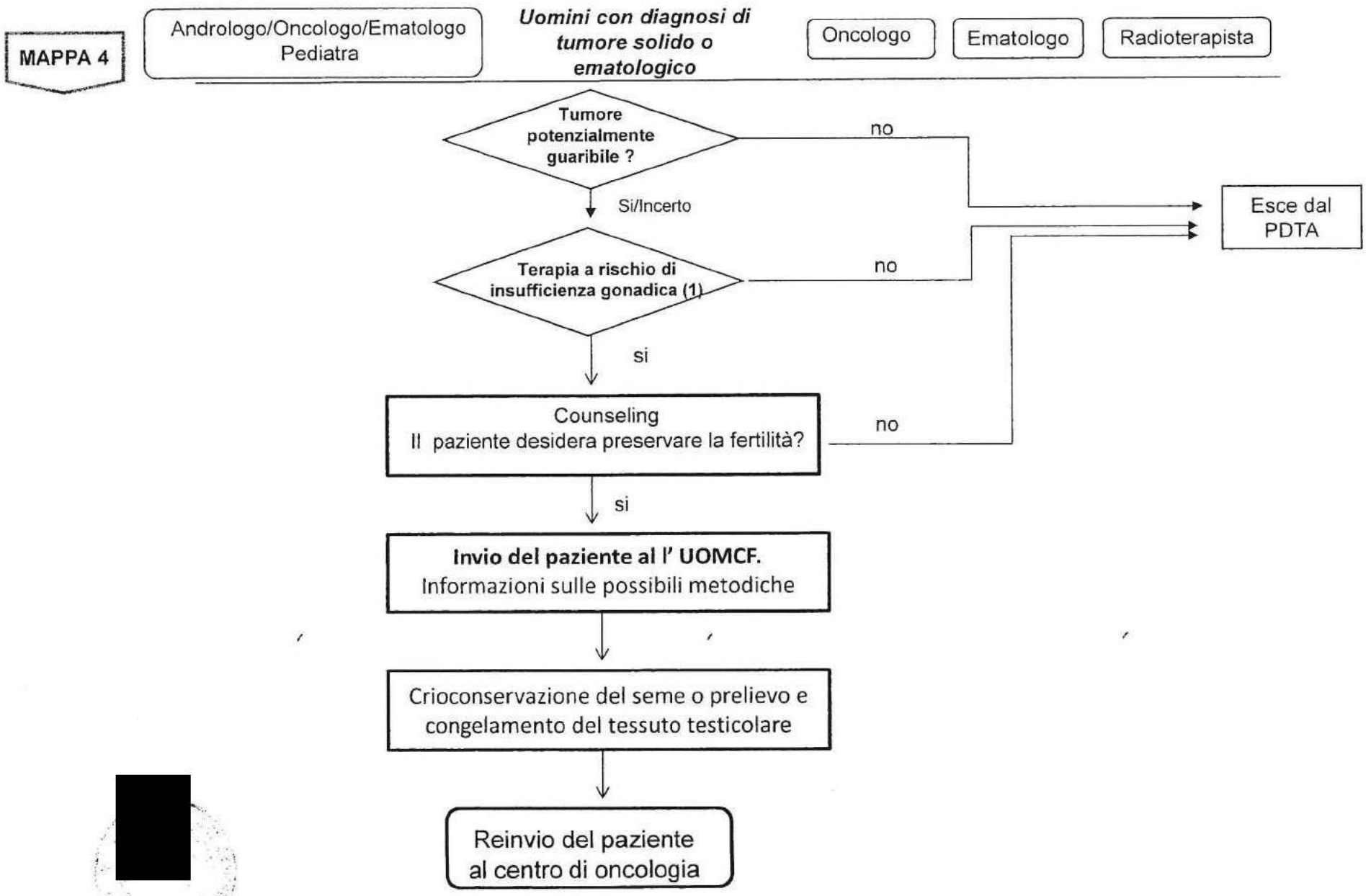


## NOTE ALLA MAPPA 3
## PAZIENTE IN ETA' FERTILE SOTTOPOSTA A TRATTAMENTI ANTITUMORALI GONADOTOSSICI. INVIO DELLA PAZIENTE ALL'UOMCF

**10.** E' compito dell'oncologo, valutare in relazione al tempo intercorso dalla diagnosi e al rischio di recidiva, e al desidera della paziente, di inviare la paziente all'UOMCF.

**11-** Per pazienti con tumori endocrino sensibili (in particolare carcinoma della mammella), i dati di sicurezza della procedura di stimolazione ovarica senza successiva chemioterapia sono ad oggi molto limitati (Goldrat et al EJC 2015). E' necessario che questo aspetto venga comunicato e condiviso con la paziente.

[redacted]


MAPPA 4
Andrologo/Oncologo/Ematologo Pediatra
Uomini con diagnosi di tumore solido o ematologico
Oncologo
Ematologo
Radioterapista
Tumore potenzialmente guaribile ?
no
Si/Incerto
Esce dal PDTA
Terapia a rischio di insufficienza gonadica (1)
no
si
Counseling
Il paziente desidera preservare la fertilità?
no
si
Invio del paziente al l' UOMCF.
Informazioni sulle possibili metodiche
Crioconservazione del seme o prelievo e congelamento del tessuto testicolare
Reinvio del paziente al centro di oncologia

**ODG**

**N. 458**

Crioconservazione ovocitaria gratuita - Collegato alla Proposta di deliberazione n. 126 'Artt. 11 e 12 della legge regionale n. 18/2007. Adozione del Piano socio-sanitario regionale 2025-2030. Approvazione'

*Presentato dalla Consigliera regionale:*

*DISABATO SARAH (prima firmataria) 16/12/2025*

*Richiesta trattazione in aula*

*Presentato in data 16/12/2025*

CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

*Al Presidente del*
*Consiglio regionale*
*del Piemonte*

# ORDINE DEL GIORNO n. 458

ai sensi dell'articolo 18, comma 4,
dello Statuto e dell'articolo 103 del Regolamento interno

**OGGETTO*: Crioconservazione ovocitaria gratuita– Collegato alla Proposta di deliberazione n. 126 "Artt. 11 e 12 della legge regionale n. 18/2007. Adozione del Piano socio-sanitario regionale 2025-2030. Approvazione".***

***Premesso che:***

- l'*Egg Freezing* è una tecnica di fecondazione assistita, mediante la quale si procede con la crioconservazione in laboratorio, tramite congelamento, degli ovociti, al fine di preservare la fertilità della donna e consentirle di posticipare la gravidanza per ragioni mediche o personali;
- la procedura di Egg Freezing è indicata nei casi in cui la donna voglia preservare la propria possibilità di procreare, posticipandola rispetto al momento in cui vengono congelati i suoi ovociti, per motivazioni di vario genere, ad esempio:
    - necessità di sottoporsi a terapie che potrebbero causare problemi di fertilità o infertilità (chemioterapia, radioterapia, ecc.);
    - condizioni cliniche che incidono negativamente sulla fertilità (es. rischio di menopausa precoce, endometriosi, malattie genetiche o cromosomiche);
    - volontà di posticipare la gravidanza per ragioni personali, mantenendo la qualità ovocitaria del momento del congelamento (cosiddetto social freezing). Come noto, infatti, si assiste ad un declino dei concepimenti spontanei con l'aumentare dell'età.

CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

- il processo di crioconservazione degli ovociti si suddivide in diverse fasi:
    - Il primo step è la visita preliminare. Innanzitutto, è necessario effettuare una visita per preservazione della fertilità.
    - Secondo step è caratterizzato dagli esami pre-operatori. Per effettuare gli esami propedeutici all'intervento, viene programmato un appuntamento in Ospedale circa un paio di settimane prima dell'inizio del trattamento, che ha come obiettivo: la valutazione anestesiologica; l'esecuzione di esami del sangue ed elettrocardiogramma; il counseling con ostetrica per la consegna di esami e consensi informati; il chiarimento degli ultimi dubbi; la scelta della data di inizio del trattamento.
    - Terzo step è il trattamento. Il trattamento prevede 4 tappe: ciclo di stimolazione ormonale e monitoraggi ecografici; prelievo ovocitario; vitrificazione ovociti in laboratorio; scongelamento ovocitario.

***Considerato che:***

- congelare i propri ovuli costa fino a 7.000 euro, più centinaia di euro all'anno per mantenerli in crioconservazione. Questo significa che chi ha soldi può scegliere, chi non li ha no. Tutto ciò in altri Paesi non è così: in Francia, ad esempio, dal 2021, tra i 29 e i 37 anni la crioconservazione degli ovociti è coperta dal sistema sanitario pubblico. L'Italia, invece, è ancora ferma e frammentata;
- oggi, migliaia di donne e uomini che desiderano conservare la propria fertilità per motivi personali o sociali si trovano di fronte a costi proibitivi, assenza di uniformità territoriale e disuguaglianze economiche e di genere;
- si parla spesso di "crisi demografica", ma non si investe davvero nella preservazione della fertilità. Garantire la crioconservazione gratuita non è solo una misura di equità, ma anche di intelligenza economica: riduce i costi futuri

CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

della sanità, aumenta le possibilità di successo della PMA e tutela la salute riproduttiva delle nuove generazioni;

- la preservazione della fertilità deve essere un diritto accessibile a tutte le persone, non un lusso per pochi. Perché la libertà di decidere se e quando diventare genitori è una forma di giustizia riproduttiva e di salute pubblica.

**Il Consiglio regionale impegna la Giunta**

✓ *A rendere gratuita la crioconservazione degli ovociti fino ai 40 anni, non solo per motivi oncologici;*

✓ *A rafforzare la rete pubblica con poli regionali di oncofertilità e preservazione nei principali ospedali pubblici e universitari;*

✓ *A farsi portavoce presso il Parlamento per chiedere:*

- *l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) includendo la crioconservazione preventiva gratuita fino ai 40 anni, non solo per motivi oncologici;*
- *di modificare la Legge 40/2004 riconoscendo a livello normativo la preservazione della fertilità come diritto di prevenzione e autodeterminazione, autonomo rispetto alla PMA;*
- *creare un Registro Nazionale della Crioconservazione per garantire trasparenza e dati pubblici su motivazioni, età al prelievo, esiti, tempi di attesa, equità territoriale, costi e storage;*
- *di sostenere la Proposta di Legge n. 2287 sul social freezing.*

**Sarah Disabato**
**Consigliera regionale**
**Movimento 5 Stelle**

**RISOLUZIONE**

**Oggetto**: Preservazione della fertilità femminile e congelamento degli ovociti “social freezing” in Emilia-Romagna.

Il sottoscritto **Nicola Marcello**, Consigliere Regionale del Gruppo di Fratelli d’Italia - Giorgia Meloni,

**Premesso che**

- Con “congelamento degli ovociti” si indica la possibilità, per una donna, di sottoporsi a stimolazione ovarica, prelievo e successiva crioconservazione degli ovociti, che vengono mantenuti a bassissime temperature e potranno essere utilizzati in+ futuro in un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA).
- Questa tecnica oggi viene proposta in due grandi ambiti. Da un lato per **motivi medici**, ad esempio prima di chemio o radio-terapie, esposizione a terapie potenzialmente gonadotossiche, o in presenza di patologie che possono ridurre drasticamente la riserva ovarica (endometriosi severa), così da dare alla donna una possibilità concreta di diventare madre dopo le cure. Dall’altro per **motivi “sociali”** quali condizioni economiche, precarietà lavorativa, stereotipi culturali ed occupazionali, il cosiddetto “social freezing”, quando una donna “sana” sceglie di mettere da parte i propri ovociti per posticipare la propria maternità, sapendo che la fertilità potrebbe diminuire con l’età.
- La fertilità femminile è strettamente correlata all’età anagrafica e, secondo consolidate evidenze scientifiche, a partire dai 35 anni si registra un progressivo e significativo declino della quantità e della qualità degli ovociti, con conseguente riduzione delle probabilità di concepimento naturale e aumento del rischio di infertilità.
- A livello nazionale il riferimento principale resta la Legge 40/2004 del 19-02-2004 sulla procreazione medicalmente assistita. La legge pone limiti chiari sulla crioconservazione degli embrioni, ma consente anche la crioconservazione dei gameti (ovociti e spermatozoi), inserendola a pieno titolo tra le tecniche praticabili nei percorsi di PMA.
- I decreti che hanno recepito in Italia le direttive europee su tessuti e cellule hanno poi definito le regole di qualità e sicurezza per la donazione, conservazione e distribuzione dei gameti, da cui dipende anche la corretta gestione nel tempo degli ovociti congelati.
- Con una intesa in Conferenza Stato-Regioni è stata riconosciuta la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici come parte del percorso di cura. Si invita esplicitamente le Regioni a costruire percorsi chiari per permettere, a chi deve affrontare terapie potenzialmente sterili, di tentare in futuro una gravidanza con i propri gameti.
- Con l’aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e delle relative tariffe, la PMA è stata inserita tra le prestazioni garantite dal Servizio sanitario nazionale, fissando regole condivise su età massima e numero di tentativi rimborsati.
- In questo quadro rientrano anche i percorsi che prevedono stimolazione ovarica, prelievo e congelamento degli ovociti per motivi medici, mentre il social freezing “puro”, per fini non sanitari, resta di norma a carico della donna, salvo scelte diverse da parte delle singole Regioni, come la Puglia che ha promulgato una legge regionale n.42 del 31-12-2024 Art. 40 (norme in materia di preservazione della fertilità per fini sociali) in cui vengono tenute conto età, residenza storica (almeno da un anno) ed ISEE ( inferiore a 30.000 euro).

**Rilevato che**

- Il congelamento degli ovociti effettuato prima di un marcato declino della riserva ovarica, cosa facilmente valutabile con screening ormonali ed ecografici di basso costo e in particolare a partire dai 35 anni, consente di conservare ovociti biologicamente più giovani, aumentando le probabilità di una futura gravidanza e riducendo il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita più invasive e complesse in età avanzata.
- Per la preservazione della fertilità per motivi medici la Regione Emilia-Romagna ha recepito l'Accordo Stato-Regioni del 21 febbraio 2019 sulla tutela della fertilità nei pazienti oncologici e ha individuato un Centro di riferimento regionale presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Restano tuttavia da rendere maggiormente visibili e facilmente consultabili, soprattutto per cittadine e cittadini, le informazioni operative sui percorsi di accesso e sull'organizzazione regionale complessiva in materia di preservazione della fertilità.
- In altre realtà regionali si sono mossi passi ulteriori. La Toscana ha messo a punto un programma regionale di preservazione della fertilità femminile per motivi medici, con una prestazione specifica coperta dal Servizio sanitario regionale e fondi dedicati. La Puglia ha scelto di intervenire anche sul piano sociale, introducendo un contributo economico per il social freezing, a sostegno delle donne residenti che decidono di congelare i propri ovociti per motivi non medici, potendosi rivolgere a centri pubblici o privati autorizzati.
- Queste esperienze mostrano come le Regioni, nel rispetto delle norme nazionali, possano scegliere politiche più o meno attive sia sul fronte della preservazione della fertilità per motivi medici sia, laddove ritenuto opportuno, sul fronte del social freezing, con ricadute importanti in termini di equità, trasparenza e sostegno alle scelte di vita delle donne e di lotta all'inverno demografico.

**Considerato che**

- Le tecniche di congelamento degli ovociti, soprattutto in caso di malattie gravi o terapie salvavita, rappresentano per molte donne una possibilità concreta di non rinunciare del tutto alla maternità.
- Una politica pubblica di sostegno alla preservazione della fertilità per motivi sociali si inserisce pienamente negli obiettivi di prevenzione, equità di accesso alle cure, tutela della salute riproduttiva e libertà di scelta delle donne, oltre a contribuire a una più razionale programmazione sanitaria di medio-lungo periodo.

**Tutto ciò premesso**

**Impegna la Giunta Regionale**

- A promuovere la creazione, la diffusione e l'organizzazione di centri specializzati in grado di valutare la conservazione o il brusco e veloce decadimento capacità fertile di donne al di sotto di 35 anni nella nostra Regione che richiedono una valutazione semplice e non invasiva.
- A valutare l'introduzione, nell'ambito della programmazione sanitaria regionale, di misure volte a sostenere la preservazione della fertilità femminile per motivi sociali mediante crioconservazione degli ovociti di donne che lo richiedono (social freezing sociale) dopo essere state sottoposte ad una valutazione con metodi scientifici validati.

- A garantire l’estensione omogenea su tutto il territorio regionale delle misure di preservazione della fertilità mediante crioconservazione degli ovociti per motivi sociali, individuando e formalizzando specifici punti di riferimento regionali presso le Aziende USL e le Aziende Ospedaliero-Universitarie, nonché, ove già presenti, presso i centri pubblici e accreditati di Procreazione Medicalmente Assistita, assicurando in ogni ambito territoriale l’accesso a percorsi strutturati di counselling riproduttivo, valutazione clinica e presa in carico, al fine di evitare disuguaglianze territoriali e garantire pari opportunità di accesso alle prestazioni sull’intero territorio dell’Emilia-Romagna.

# CONSIGLIO REGIONALE DEL VENETO

DODICESIMA LEGISLATURA

## MOZIONE N. 25

**SOSTEGNO REGIONALE AL CONGELAMENTO OVOCITARIO PER FINALITÀ DI TUTELA DELLA FERTILITÀ (C.D. "SOCIAL EGG FREEZING") E POTENZIAMENTO DEI PERCORSI DI INFORMAZIONE E ACCESSO NEI SERVIZI PUBBLICI**

presentata il 26 gennaio 2026 dai consiglieri Ostanel e Cunegato

**Il Consiglio regionale del Veneto**

PREMESSO CHE:

- il progressivo innalzamento dell'età media al primo figlio e la diminuzione della fecondità sono fenomeni strutturali in Italia e in Veneto, con ricadute demografiche e sociali, dovuti a questioni legate all'instabilità dei percorsi di vita e alla precarietà lavorativa, alla difficoltà di accesso alla casa e ai servizi di cura e a diversi altri aspetti;
- la crioconservazione degli ovociti è una tecnologia consolidata e già utilizzata in ambito sanitario, anche in Regione del Veneto, in particolare per la preservazione della fertilità in pazienti oncologiche, affette da endometriosi o in presenza di trattamenti potenzialmente gonadotossici;
- negli ultimi anni si è diffusa anche la richiesta di crioconservazione "non medicale" (c.d. *social freezing*) per consentire alle donne in età riproduttiva di scegliere quando diventare madri, compatibilmente anche con le esigenze personali, scelte di vita e lavorative;
- diverse regioni hanno iniziato, anche in maniera bipartisan, ad occuparsi del tema, definendo percorsi di sostegno regionali;

CONSIDERATO CHE:

- in Veneto la percentuale di parti da donne con più di 35 anni è passata dal 25,3 per cento nel 2002 al 35,4 per cento nel 2023 ed è più che raddoppiata la quota di parti oltre i 40 anni (dal 3,5 per cento dei parti nel 2002 all'8,6 per cento nel 2023);
- le disuguaglianze economiche incidono in modo significativo sull'accesso a percorsi di preservazione della fertilità, oggi spesso sostenuti privatamente;

- la scarsa informazione e conoscenza del *social freezing* può rendere l'opzione poco conosciuta e praticata;
- il sostegno alla pratica del *"social freezing"* non deve essere considerata in sostituzione ad altre importanti iniziative, come la promozione di servizi capaci di conciliare la vita lavorativa e di cura di chi sceglie di diventare madre;

RICHIAMATO CHE:

- con una intesa in Conferenza Stato-Regioni è stata riconosciuta la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici come parte del percorso di cura, invitando esplicitamente le regioni a costruire percorsi chiari per permettere, a chi deve affrontare terapie potenzialmente sterili, di tentare in futuro una gravidanza con i propri gameti;
- con l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (LEA) e delle relative tariffe, la Procreazione medicalmente assistita (PMA) è stata inserita tra le prestazioni garantite dal Servizio sanitario nazionale, fissando regole condivise su età massima e numero di tentativi rimborsati;
- in questo quadro rientrano anche i percorsi che prevedono stimolazione ovarica, prelievo e congelamento degli ovociti per motivi medici, mentre il *social freezing* "puro", per fini non sanitari, resta di norma a carico della donna, salvo scelte diverse da parte delle singole regioni, come per esempio la Puglia che nella legge regionale 31 dicembre 2024, n. 42 prevede all'art. 40 *"Norme in materia di preservazione della fertilità per fini sociali"* in cui si riconosce il diritto di accesso alle tecniche *social freezing* alle donne di età compresa tra i 27 e i 37 anni residenti in Puglia da almeno un anno con nucleo familiare avente reddito ISEE non superiore a 30.000 euro;

**impegna la Giunta regionale**

- a predisporre un percorso per arrivare a definire in strutture pubbliche regionali, a partire dai centri PMA, la possibilità di accedere alla crioconservazione ovocitaria "non medicale" e/o una misura di sostegno economico, con criteri di equità e sostenibilità, per la crioconservazione ovocitaria "non medicale" nell'ambito di strutture private;
- una volta attivato il servizio o il sostegno pubblico, a promuovere una campagna regionale di informazione (nei consultori e centri PMA, nel mondo della ginecologia, nelle università, nei luoghi di lavoro e attraverso canali digitali istituzionali) su: fertilità, prevenzione, stili di vita, limiti biologici, possibilità e limiti della crioconservazione, per contrastare disinformazione e marketing aggressivo;
- a riferire in commissione consiliare competente entro sei mesi sullo stato di attuazione degli impegni di cui sopra.

SEZIONE PRIMA

***Statuto, leggi e regolamenti regionali***

LEGGE REGIONALE 31 dicembre 2024, n. 42

**“Disposizioni per la formazione del bilancio di previsione 2025 e bilancio pluriennale 2025–2027 della Regione Puglia (legge di stabilità regionale 2025)”.**

IL CONSIGLIO REGIONALE HA APPROVATO

**IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE**

**PROMULGA LA SEGUENTE LEGGE:**

**INDICE**

**TITOLO I**
**DISPOSIZIONI DI CARATTERE CONTABILE E FISCALE**

**Art. 1** Spesa a carattere pluriennale
**Art. 2** Cofinanziamento regionale dei programmi comunitari e statali della programmazione 2021-2027
**Art. 3** Rinnovo autorizzazione all’indebitamento prevista dall’articolo 3 della l.r. 37/2023 e dall’articolo 4 della l.r. 39/2024
**Art. 4** Adeguamento delle tariffe delle tasse sulle concessioni regionali in materia di igiene e sanità
**Art. 5** Tasse di concessione regionale in materia di caccia e di pesca

**TITOLO II**
**NORME SETTORIALI DI RILIEVO FINANZIARIO E DIVERSE**

**CAPO I**
**Disposizioni di rilievo finanziario e diverse.**

**Art. 6** Disposizioni per la costituzione dell’Ente Autonomo Ospedaliero Giovanni XXIII
**Art. 7** Interpretazione e modifiche alla l.r. 9/2017
**Art. 8** Progetto pilota sperimentale per il miglioramento della gestione della pratica analgesica pediatrica in ambito ospedaliero
**Art. 9** Misure in materia di mobilità sanitaria
**Art. 10** Modifica all’articolo 9 della l.r. 24/2012
**Art. 11** Modifiche alla l.r. 6/2023
**Art. 12** Modifica alla l.r. 59/2017
**Art. 13** Promozione di attività di tutela ambientale con la produzione di mitili
**Art. 14** Modifiche all’articolo 44 della l.r. 1/2023
**Art. 15** Modifica alla l.r. 28/2024
**Art. 16** Modifica alla l.r. 48/1975
**Art. 17** Modifiche agli articoli 52 e 53 della l.r. 24/2015
**Art. 18** Modifiche alla l.r. 31/2008
**Art. 19** Modifiche alla l.r. 30/2021

favorire la fruibilità degli spazi pubblici da parte della comunità, migliorando la qualità della vita dei cittadini e il patrimonio urbanistico, è concesso, in favore del Comune di San Marco in Lamis, un contributo straordinario destinato alla riqualificazione dell'area compresa tra le vie N. Copernico, via salita della Carriera e via F. Petrarca.

2. Per le finalità di cui al comma 1, nel bilancio regionale autonomo, nell'ambito della missione 8, programma 1, titolo 2, è assegnata una dotazione finanziaria, per l'esercizio finanziario 2025, in termini di competenze e cassa, di euro 250 mila.

**Art. 40**
**Norme in materia di preservazione della fertilità per fini sociali**

1. La Regione, al fine di tutelare il diritto alla genitorialità e alla procreazione, quali diritti costituzionalmente garantiti, e allo scopo di combattere il calo demografico, disciplina con il presente articolo le modalità di accesso a tecniche di preservazione della fertilità per fini sociali.

2. Per tecniche di preservazione della fertilità per fini sociali si intende la crioconservazione degli ovociti a scopo precauzionale: social freezing.

3. Il social freezing è una tecnica di preservazione della fertilità che può essere richiesta dalle donne che desiderano programmare una gravidanza in futuro e che abbiano le condizioni mediche per farlo, garantendosi una maggiore probabilità di riuscita nel caso in cui, con il passare del tempo, si vada incontro a difficoltà di concepimento imputabili ad una fisiologica riduzione della fertilità.

4. La presente norma riconosce il diritto di accesso alle tecniche previste al comma 2 alle donne di età compresa tra i 27 e i 37 anni residenti in Puglia da almeno un anno con nucleo familiare avente reddito ISEE non superiore a euro 30 mila.

5. La Regione Puglia, nell'ambito delle politiche di welfare regionali, allo scopo di incentivare l'accesso al social freezing, considerata la necessità di limitare i danni causati dalla depressione demografica, procede all'assegnazione di risorse in favore delle aziende sanitarie locali pugliesi aderenti, in base al numero di donne di età compresa tra 27 e 37 anni, residenti nelle province pugliesi nell'annualità precedente a quella del riparto.

6. Il contributo può essere concesso ed erogato una sola volta nella vita e avrà un valore massimo di euro 3 mila, da rendicontare a costi reali sulla base delle spese effettivamente sostenute e documentate per la crioconservazione degli ovociti, con esclusione delle spese farmaceutiche.

7. Le aziende sanitarie locali provvedono ad erogare il contributo economico in favore delle donne beneficiarie di cui al comma 3, tenendo conto delle istanze presentate a seguito di apposito avviso pubblico emesso dalle ASL, utilizzando quale criterio di priorità il valore dell'ISEE più basso.

8. Per le finalità di cui al presente articolo, nel bilancio regionale autonomo, nell'ambito della missione 12, programma 5, titolo 1, è assegnata una dotazione finanziaria per l'esercizio finanziario 2025, in termini di competenza e cassa, di euro 300 mila. La medesima dotazione finanziaria è assegnata, in termini di competenza, per ciascuno degli esercizi finanziari 2026 e 2027.

**Art. 41**
**Contributo straordinario per interventi di riqualificazione naturalistica del lago di Sassano**

1. Al fine di finanziare il progetto di riqualificazione naturalistica dell'area della Riserva naturale orientata regionale Laghi di Conversano e Gravina di Monsignore, funzionale alla realizzazione di un parco urbano esteso a servizio dell'intera comunità, è assegnato un contributo straordinario per l'esercizio finanziario 2025.

2. Per le finalità di cui al comma 1, nel bilancio regionale autonomo, nell'ambito della missione 9, programma 5, titolo 1, è assegnata una dotazione finanziaria per l'esercizio finanziario 2025, in termini di competenza e cassa, di euro 300 mila.