

**Sintesi dell'attività e monitoraggio delle gravidanze delle
tecniche di II e III livello senza donazione di gameti. Anni 2010 – 2015**



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	ITALIA 2015
Tecniche a fresco senza donazione di gameti							
N° di coppie trattate	2.857	2.960	3.077	3.049	3.031	2.787	45.689
N° di cicli iniziati	3.221	3.303	3.314	3.318	3.284	3.017	55.329
Età media calcolata*	35,5	35,6	35,9	35,8	36,0	35,8	36,7
N° di gravidanze ottenute	735	810	834	867	787	745	10.081
% di gravidanze su cicli	22,8	24,5	25,2	26,1	24,0	24,7	18,2
% di gravidanze su prelievi	25,2	27,5	27,9	29,2	26,2	26,5	20,1
% di gravidanze su trasferimenti	28,9	31,0	31,0	33,7	30,6	32,6	26,5
% di gravidanze gemellari	21,9	24,2	19,3	18,0	16,6	16,9	17,0
% di gravidanze trigemine e quaduple	2,2	2,3	1,4	1,8	1,7	1,1	0,9
% di gravidanze perse al follow-up	7,2	9,8	19,7	15,2	18,9	21,2	13,1
Parti	571	618	533	575	509	431	6.498
N° di nati vivi	687	776	659	695	608	537	7.695
Tecniche di scongelamento embrioni e Tecniche di scongelamento ovociti senza donazione di gameti							
N° di coppie trattate	240	267	270	277	338	526	11.975
N° di cicli iniziati	244	268	271	302	350	562	14.432
N° di gravidanze ottenute	32	42	42	59	77	175	3.633
% di gravidanze perse al follow-up	6,3	2,4	4,8	3,4	11,7	5,7	5,6
N° Parti	23	32	33	44	55	128	2.573
N° di nati vivi	29	32	40	46	58	140	2.802

*Il Registro Nazionale raccoglie questo tipo di dato con modalità aggregata, esprimendo l'età delle pazienti in classi. L'età media è quindi calcolata considerando il valore centrale di ogni classe di età.

**Sintesi dell'attività, risultati e monitoraggio delle gravidanze per le
tecniche applicate con donazione dei gameti. Anni 2014-2015**

	2014	2015	ITALIA 2015
Tecniche di I livello con donazione di gameti			
N° di centri partecipanti all'indagine (con almeno 1 paziente)	1	6	52
N° di coppie trattate	1	78	379
N° di cicli iniziati	1	91	513
N° di gravidanze ottenute	0	23	103
% di gravidanze su cicli iniziati	-	25,3	20,1
N° di gravidanze perse al follow-up	-	1	31
Parti	-	20	61
N° di nati vivi	-	25	69
Tecniche di II e III livello con donazione di gameti			
N° di centri partecipanti all'indagine (con almeno 1 paziente)	1	10	69
N° di coppie trattate	5	175	2.083
N° di cicli iniziati	5	187	2.287
N° di gravidanze ottenute	3	53	677
% di gravidanze perse al follow-up	0	1,9	15,7
N° Parti	3	41	441
N° di nati vivi	3	48	532



Regione Autonoma Sardegna



Sintesi dell'attività, risultati e monitoraggio delle gravidanze. Anni 2010 - 2015

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	ITALIA 2015
Centri attivi tenuti all'invio dei dati	4	4	3	3	3	3	366
% centri che hanno fornito dati all'ISS	100	100	100	100	100	100	100
Tutte le tecniche (IUI, FIVET, ICSI, scongelamento di embrioni e di ovociti, donazioni con gameti maschili e femminili)*							
N° di coppie trattate	1.275	1.310	1.223	1.283	1.283	1.140	74.292
N° di cicli iniziati	2.000	2.023	1.785	1.992	2.059	1.738	95.110
N° di nati vivi	159	177	145	147	148	140	12.836
Tecniche di I livello: Inseminazione Semplice (IUI) e donazioni*							
N° di coppie trattate	398	395	395	454	436	354	14.545
N° di cicli iniziati	853	806	717	888	880	696	23.062
N° di gravidanze ottenute	81	79	55	74	70	54	2.466
% di gravidanze su cicli	9,5	9,8	7,7	8,3	8,0	7,8	10,7
% di gravidanze perse al follow-up	29,6	21,5	3,6	6,8	20,0	13,0	16,8
Parti	40	47	38	48	40	35	1.649
N° di nati vivi	52	57	47	55	46	39	1.807
<u>Tutte le tecniche di II e III livello (Tecniche a fresco, Tecniche di scongelamento embrioni e di scongelamento ovociti, donazioni)*</u>							
N° di coppie trattate	877	915	828	829	847	786	59.747
N° di cicli iniziati	1.147	1.217	1.068	1.104	1.179	1.042	72.048
N° di gravidanze ottenute	128	129	119	113	114	126	14.391
Tasso di gravidanza cumulativo per coppia trattata con cicli a fresco**	15,3	14,5	15,1	14,4	13,9	16,6	31,5
% di gravidanze perse al follow-up	4,7	3,9	10,1	7,1	6,1	4,8	11,3
N° Parti	84	95	81	73	84	82	9.512
N° di nati vivi	107	120	98	92	102	101	11.029
Indicatori di adeguatezza dell'offerta							
Cicli iniziati con tutte le tecniche di II e III livello per 1 milione di donne in età feconda (15-45 anni)	3.343	3.581	3.329	3.487	3.779	3.419	6.341
Cicli iniziati con tutte le tecniche di II e III livello per 1 milione di abitanti	685	726	652	668	709	627	1.175

*I dati di attività relativi alle tecniche di donazione di gameti sono disponibili negli anni 2014 e 2015.

** il tasso di gravidanza cumulativo per coppia trattata con cicli a fresco è calcolato rapportando le gravidanze ottenute da tutte le tecniche di II e III livello, anche con donazione di gameti, al numero di coppie che hanno iniziato un ciclo a fresco.

**Sintesi dell'attività e monitoraggio delle gravidanze delle
tecniche di II e III livello senza donazione di gameti. Anni 2010 – 2015**



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	ITALIA 2015
Tecniche a fresco senza donazione di gameti							
N° di coppie trattate	836	888	790	784	819	760	45.689
N° di cicli iniziati	1.104	1.189	1.030	1.057	1.147	1.014	55.329
Età media calcolata*	37,1	37,2	37,2	37,5	37,7	37,3	36,7
N° di gravidanze ottenute	123	125	114	111	111	125	10.081
% di gravidanze su cicli	11,1	10,5	11,1	10,5	9,7	12,3	18,2
% di gravidanze su prelievi	12,4	11,9	12,0	11,6	11,0	13,6	20,1
% di gravidanze su trasferimenti	14,6	14,0	14,2	13,8	13,0	15,8	26,5
% di gravidanze gemellari	16,3	18,4	10,5	18,0	22,5	18,4	17,0
% di gravidanze trigemine e quaduple	2,4	4,0	2,6	6,3	3,6	2,4	0,9
% di gravidanze perse al follow-up	4,9	4,0	10,5	6,3	6,3	4,8	13,1
Parti	81	92	78	72	82	81	6.498
N° di nati vivi	104	117	95	90	100	100	7.695
Tecniche di scongelamento embrioni e Tecniche di scongelamento ovociti senza donazione di gameti							
N° di coppie trattate	41	27	38	45	28	26	11.975
N° di cicli iniziati	43	28	38	47	32	28	14.432
N° di gravidanze ottenute	5	4	5	2	3	1	3.633
% di gravidanze perse al follow-up	0	0	0	50,0	0	0	5,6
N° Parti	3	3	3	1	2	1	2.573
N° di nati vivi	3	3	3	2	2	1	2.802

*Il Registro Nazionale raccoglie questo tipo di dato con modalità aggregata, esprimendo l'età delle pazienti in classi. L'età media è quindi calcolata considerando il valore centrale di ogni classe di età.

**Sintesi dell'attività, risultati e monitoraggio delle gravidanze per le
tecniche applicate con donazione dei gameti. Anni 2014-2015**

	2014	2015	ITALIA 2015
Tecniche di I livello con donazione di gameti			
N° di centri partecipanti all'indagine (con almeno 1 paziente)	0	0	52
N° di coppie trattate	-	-	379
N° di cicli iniziati	-	-	513
N° di gravidanze ottenute	-	-	103
% di gravidanze su cicli iniziati	-	-	20,1
N° di gravidanze perse al follow-up	-	-	31
Parti	-	-	61
N° di nati vivi	-	-	69
Tecniche di II e III livello con donazione di gameti			
N° di centri partecipanti all'indagine (con almeno 1 paziente)	0	0	69
N° di coppie trattate	-	-	2.083
N° di cicli iniziati	-	-	2.287
N° di gravidanze ottenute	-	-	677
% di gravidanze perse al follow-up	-	-	15,7
N° Parti	-	-	441
N° di nati vivi	-	-	532

APPENDICE C

Appendice C. Distribuzioni geografiche di alcuni indicatori. attività 2015

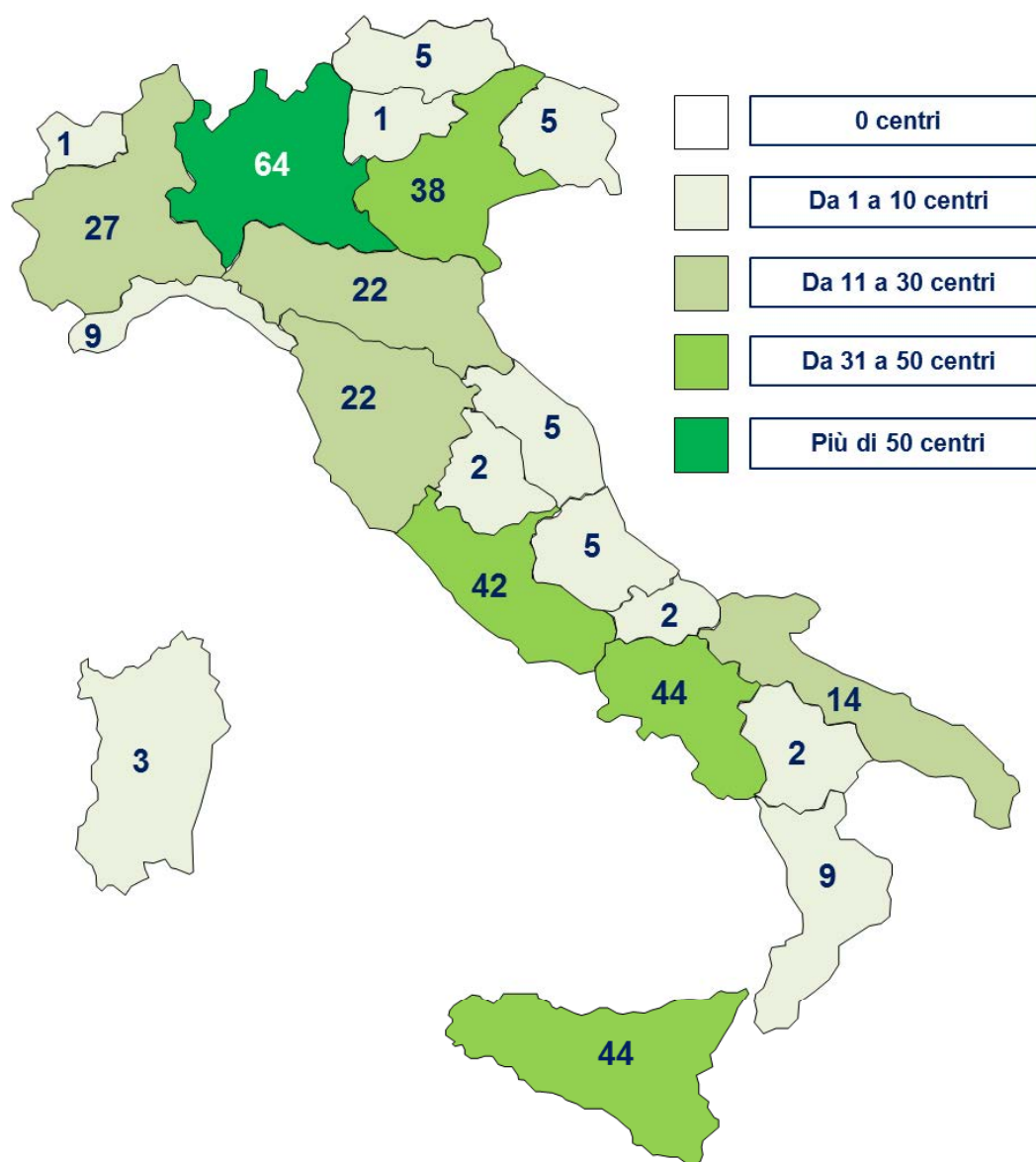
Figura C1: Distribuzione regionale dei centri che hanno svolto attività nel 2015 - (366 centri)

Figura C2: Distribuzione regionale del numero di cicli iniziati da tutte le tecniche di II e III livello (FIVET- ICSI - FER – FO e Donazione di ovociti) per milione di donne in età feconda nel 2015. (Popolazione media residente nel 2015. Fonte ISTAT)

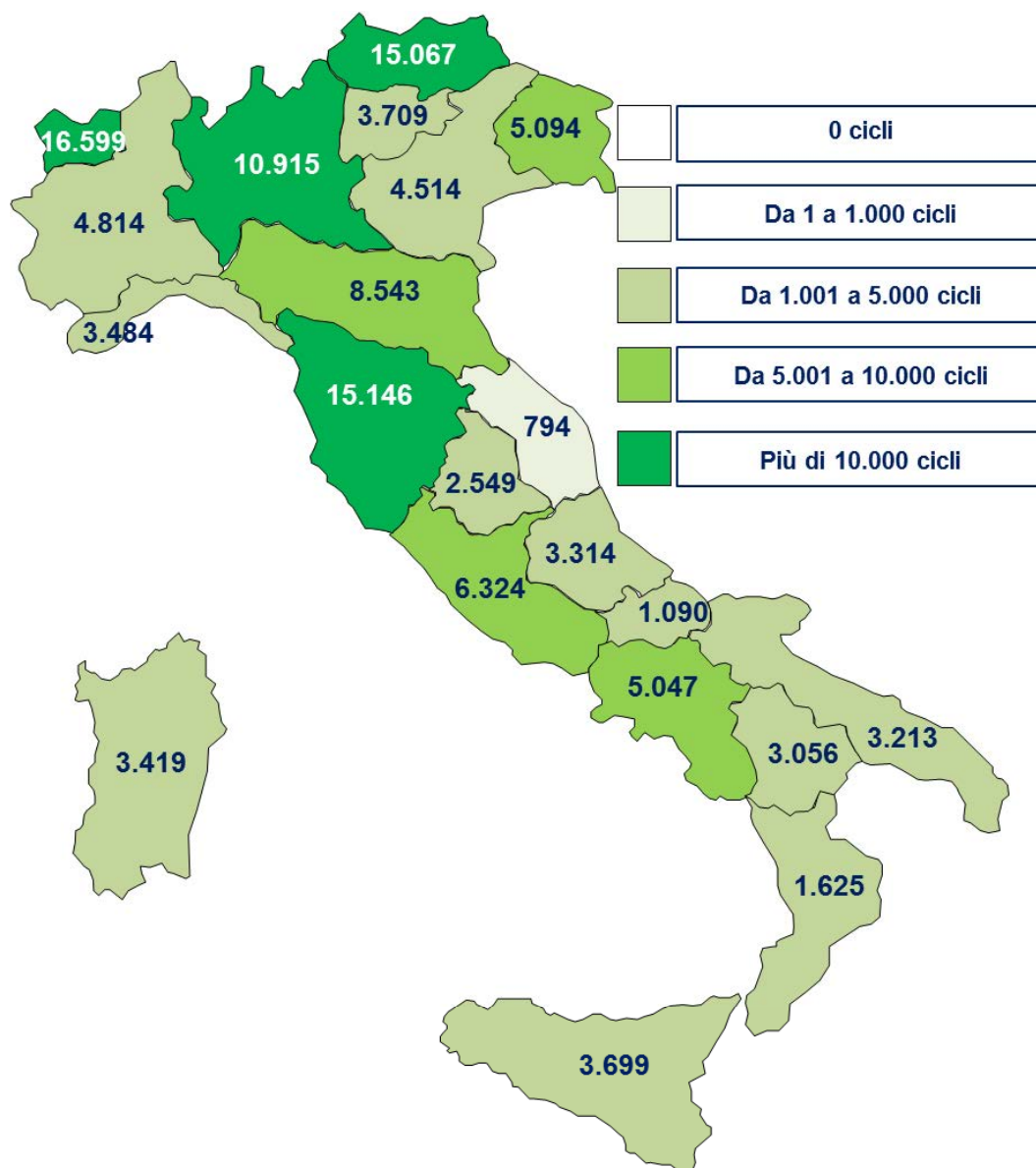


Figura C3: Distribuzione regionale della proporzione dei cicli iniziati con tecniche a fresco in pazienti residenti in altra regione sul totale dei cicli a fresco nel 2015.

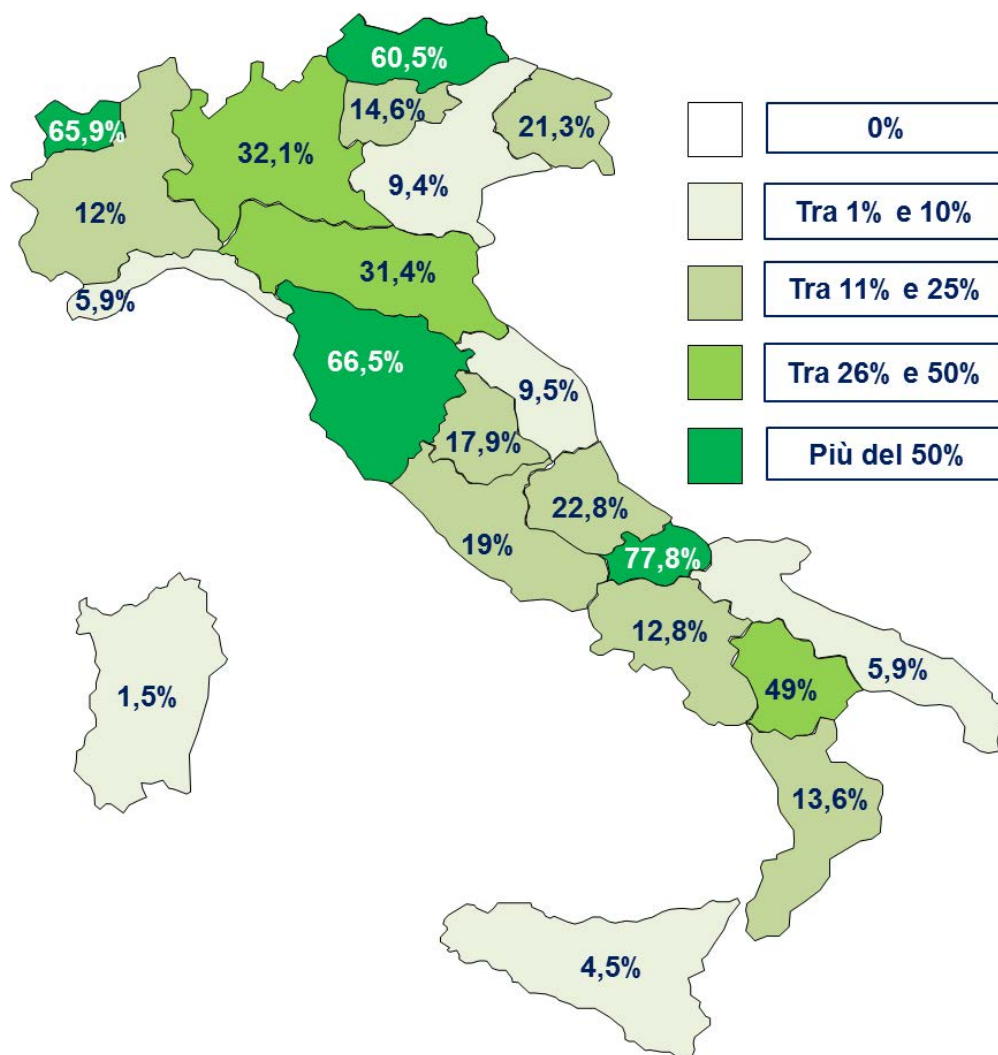


Grafico C4: Distribuzione regionale della proporzione dei cicli di scongelamento effettuati (FER, FO) sul totale dei cicli di II e III Livello nel 2015.

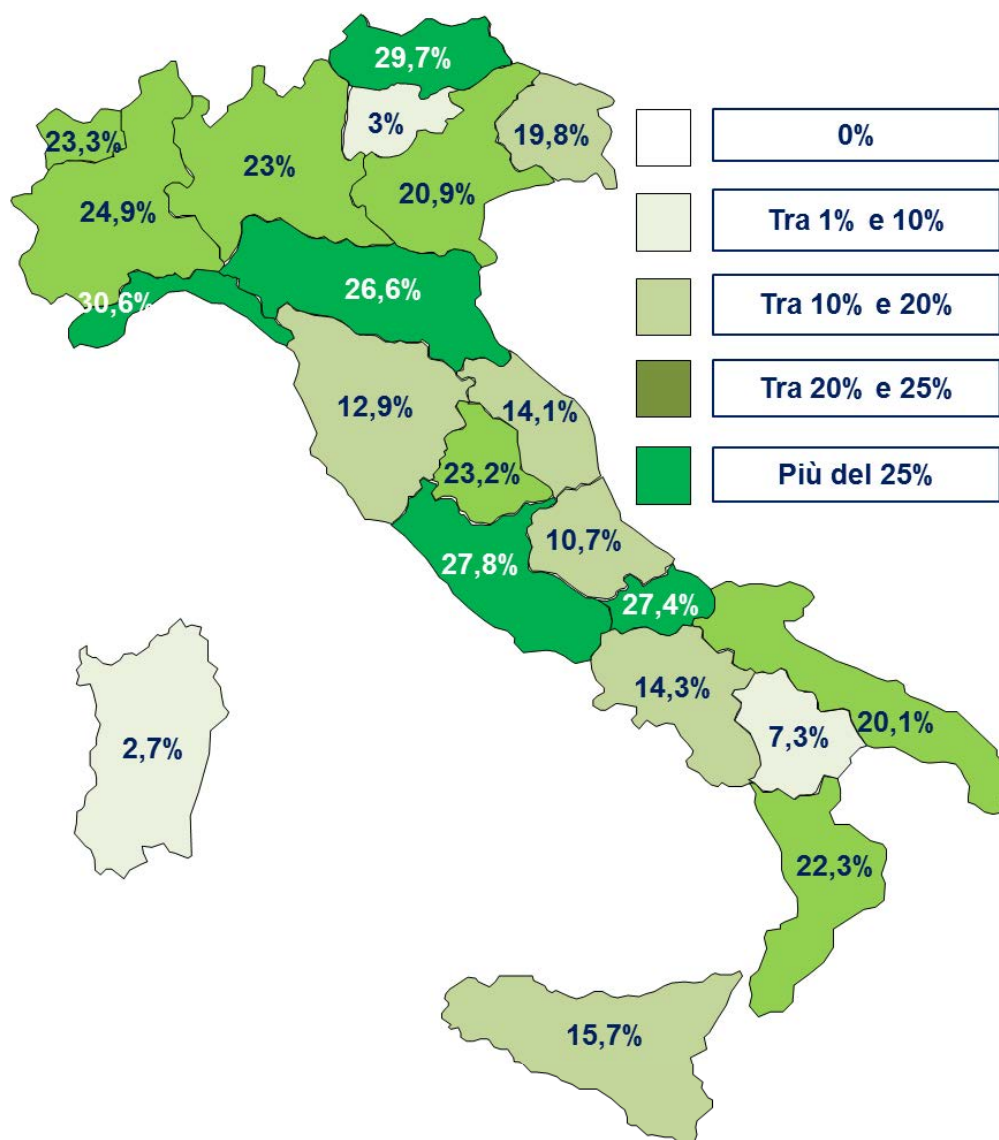
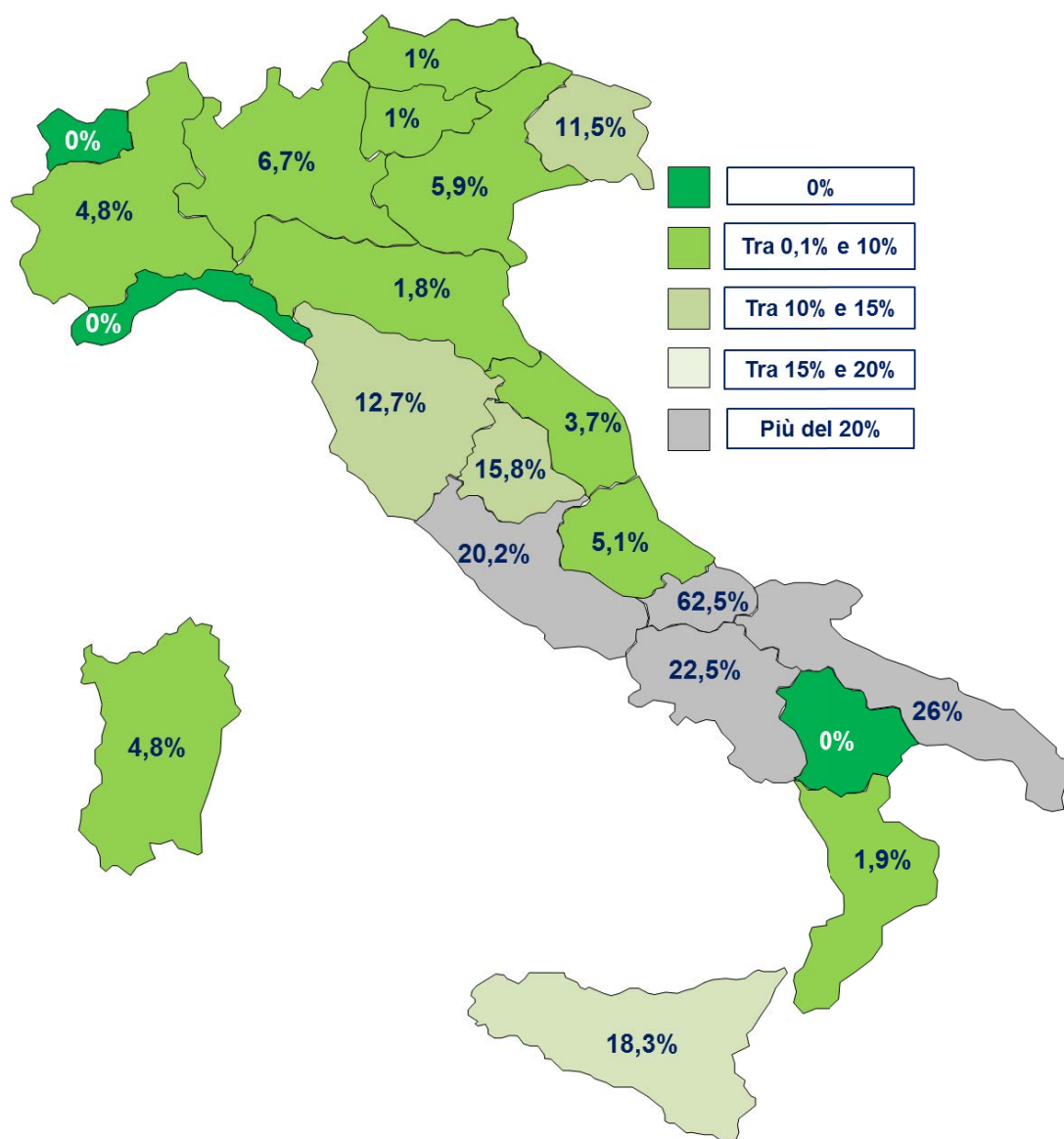


Grafico C5: Distribuzione regionale delle percentuali di perdita al follow-up sulle gravidanze ottenute da tecniche di II e III livello nell'anno 2015.



APPENDICE D

Appendice D. Attività svolta dal Centro Nazionale Trapianti, in applicazione dei D.lgs. 191/2007 e 16/2010 ai centri PMA (periodo 2011-2015)

PREMESSA

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dall'art. 8, Legge 1 aprile 1999 n. 91, *“Disposizione in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti”*, è una struttura operativa presso l'Istituto Superiore di Sanità, alla quale sono riconosciute le funzioni di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.

Il CNT, oltre alle funzioni di cui alla norma istitutiva, è chiamato a svolgere attività di supporto al Ministero della Salute e alle Regioni in conformità al D.lgs. 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 al D.lgs. 26 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”*.

In particolare le citate normative individuano il Ministero della Salute e le Regioni, per gli ambiti di rispettiva competenza, quali autorità competenti per l'attuazione delle disposizioni in materia di qualità e sicurezza nel settore di tessuti e cellule. È inoltre specificato che le autorità competenti si avvalgono del supporto del CNT per le suddette attività.

L'Unione Europea, attraverso le direttive richiamate, è intervenuta predisponendo un quadro normativo di riferimento per ogni singolo paese aderente, che ha fortemente influenzato dal punto di vista regolatorio il livello di qualità e sicurezza richiesto per tutte le fasi e le attività connesse al settore delle cellule e dei tessuti.

Al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana i decreti dettano, infatti, una serie di misure di qualità e sicurezza in materia di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo quali:

- Definizione delle modalità per la tracciabilità donatore-ricevente e viceversa;
- Gestione e notifica degli eventi e reazioni avversi gravi;
- Attività di vigilanza sull'importazione ed esportazione di tessuti e cellule;
- Ispezioni e misure di controllo degli istituti dei tessuti.

Risultano sottoposte a detta normativa, in quanto rientrano nella definizione di istituto dei tessuti di cui all'art. 3, lett. q) D.lgs. 191/2007, anche le strutture sanitarie autorizzate ai sensi della Legge 19 febbraio 2004, n. 40, ovvero i centri di procreazione medicalmente assistita (PMA).

1. MISURE DI QUALITÀ E SICUREZZA:

1. Ispezioni e misure di controllo degli istituti dei tessuti

In base all'art. 7, D.lgs. 191/2007, il CNT supporta le Regioni nelle ispezioni e nelle misure di controllo degli istituti dei tessuti.

Allo scopo, il CNT, tenuto conto dell'esperienza acquisita nei settori affini dei tessuti e delle cellule staminali ematopoietiche e del ruolo di leader nella realizzazione di progetti europei del settore, ha condiviso nel 2010, con le Regioni e con il Ministero della Salute, un programma di

controlli e ispezioni presso i centri di PMA, al fine di verificare la conformità degli stessi alle Direttive Europee e ai relativi Decreti Legislativi.

L'avvio delle attività di controllo e verifica è stato preceduto dalla costituzione di un gruppo di esperti detti "Certificatori regionali" individuati, su richiesta del CNT, da parte di ogni singola regione in proporzione al numero dei centri di PMA presenti nella regione stessa.

Le Regioni, in particolare, sono state sollecitate ad individuare esperti con requisiti analoghi a quelli raccomandati dalla Commissione Europea per le attività ispettive.

A seguito dell'individuazione delle regioni il CNT ha provveduto a formare gli esperti selezionati realizzando un corso teorico pratico di tre giorni, realizzandone 3 edizioni tra il 2010 e il 2011. Il corso è stato strutturato in moduli dedicati allo studio e all'approfondimento degli aspetti relativi alla normativa, alle singole fasi del processo di PMA, al percorso di certificazione, alla modulistica a supporto nonché all'apprendimento pratico attraverso lo svolgimento di una mini ispezione presso un Centro di PMA.

A questa fase teorica è seguita poi una parte di affiancamento pratico in ispezioni come osservatore.

A seguito della formazione del gruppo dei certificatori regionali, il CNT ha avviato la definizione, con ogni singola regione, di un programma ispettivo modulato sulle caratteristiche delle realtà locali.

Nel novembre del 2015 il CNT ha organizzato un nuovo corso di formazione per valutatori dei Centri PMA, specifico per la Regione Lombardia, mentre nel corso del 2016 sono stati organizzati due ulteriori corsi, uno nel mese di gennaio e uno nel mese di ottobre, quest'ultimo dedicato ai valutatori segnalati dalla Regione Sicilia.

Dal 2010 al 2016 sono stati formati in totale per le attività ispettive 87 valutatori regionali designati dalle Regioni e province Autonome, che sono stati inseriti in un apposito albo nazionale, gestito dal CNT.

L'attività di verifica ha nel frattempo ricevuto un'ulteriore formalizzazione con l'Accordo di Conferenza Stato Regioni del 15 marzo 2015, che ha stabilito i criteri per le visite ai Centri PMA e per la formazione e qualificazione dei valutatori.

1.1.1. Risultati

L'attività di verifica dei Centri di PMA ha avuto inizio nel 2011 e a fine 2016 il numero dei centri ispezionati risulta pari a 104 di cui 61 certificati per la prima volta. Il CNT effettua le visite insieme alle Regioni nei Centri PMA di II e III livello, mentre solitamente le Regioni effettuano le visite ai Centri di I livello in modo autonomo.

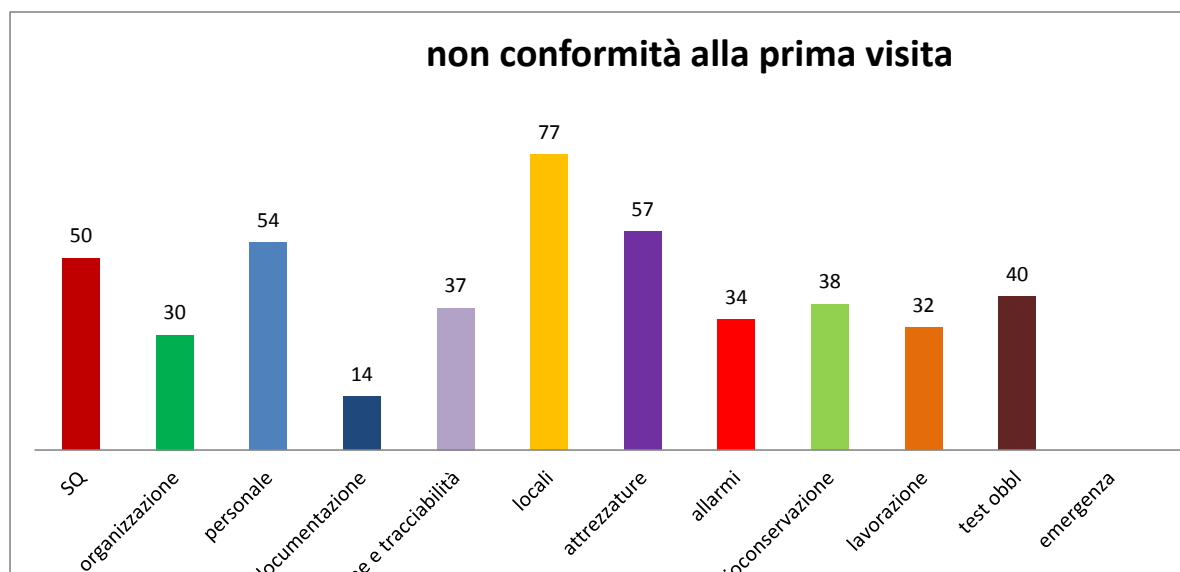
Tabella D1. Centri e ispezioni effettuate nelle Regioni che hanno avviato il programma di verifica

Regione	n. Centri di II e III livello attivi	n. Centri ispezionati a fine 2016	n. Centri certificati a fine 2016
Liguria	2	2	2
Calabria	4	4	1
FVG	3	3	3
Marche	2	2	0
Puglia	11	11	8
Veneto	21	15	11
Toscana	14	14	10
Umbria	2	2	1
Lazio	30	26	16
Piemonte	10	9	4
Emilia Romagna	21	11	4
P.A. Trento e Bolzano	4	3	1
Lombardia	25	2	0
TOT	149	104	61

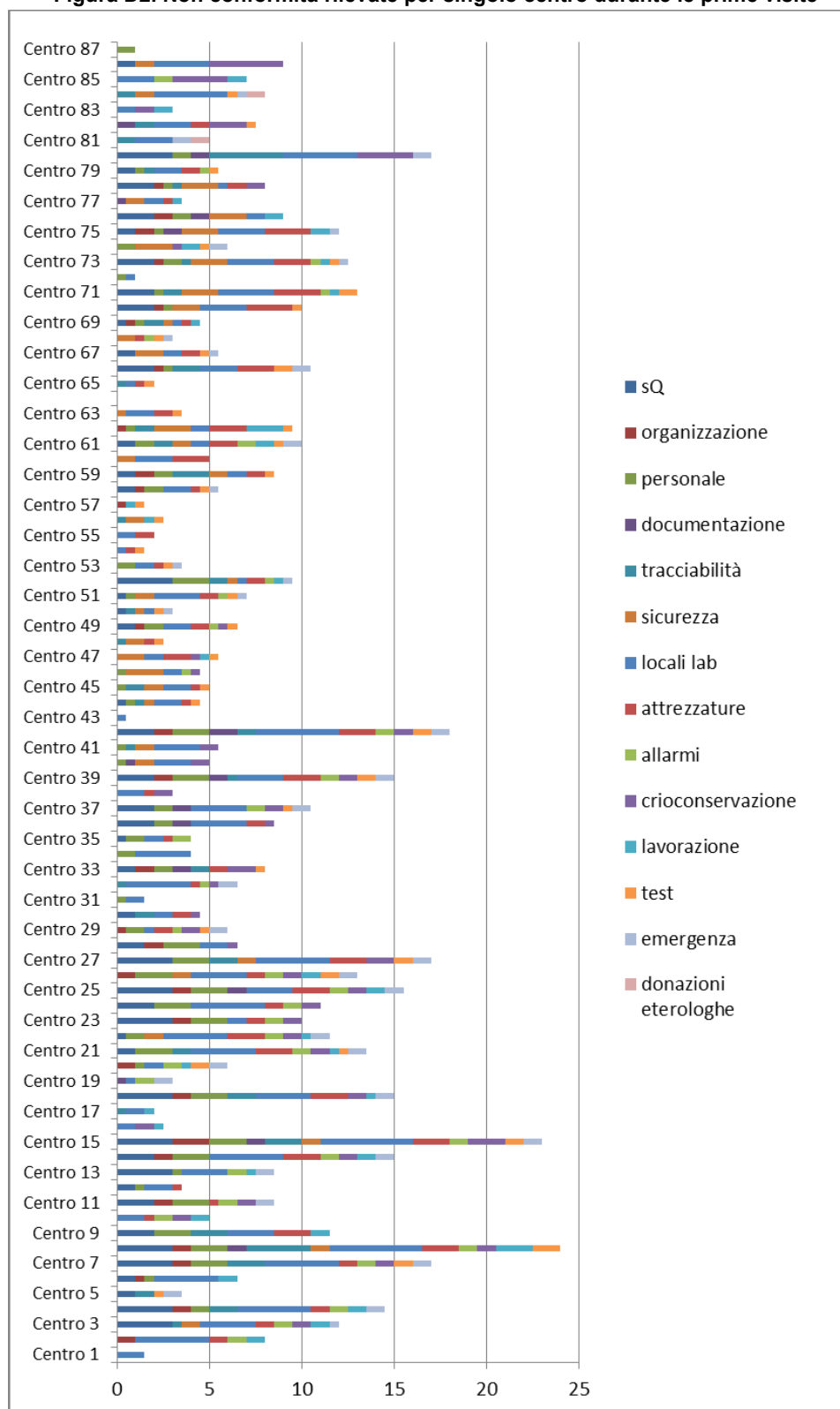
Dall'inizio del programma, attivato fino al 2016 in 14 Regioni e Province Autonome, il CNT ha effettuato 87 prime visite ispettive ai centri, 54 visite di follow-up per la valutazione dello stato di implementazione delle azioni correttive rilevate durante la prima ispezione, 21 visite ispettive per la conferma della certificazione a due anni dalla prima, 6 visite ispettive per la conferma della terza certificazione, per un totale di 168 visite.

La differenza tra il numero di centri visitati e quelli certificati è dovuta al fatto che l'iter di certificazione può essere di durata lunga e non prevedibile e la tempistica varia molto a seconda del tempo di risposta dei centri alle eventuali non conformità rilevate, nonché al tempo necessario per risolvere effettivamente gli scostamenti. A volte inoltre è necessario tornare per una seconda visita prima del rilascio della certificazione.

Figura D1. Frequenza della tipologia di non conformità rilevate su 87 prime visite

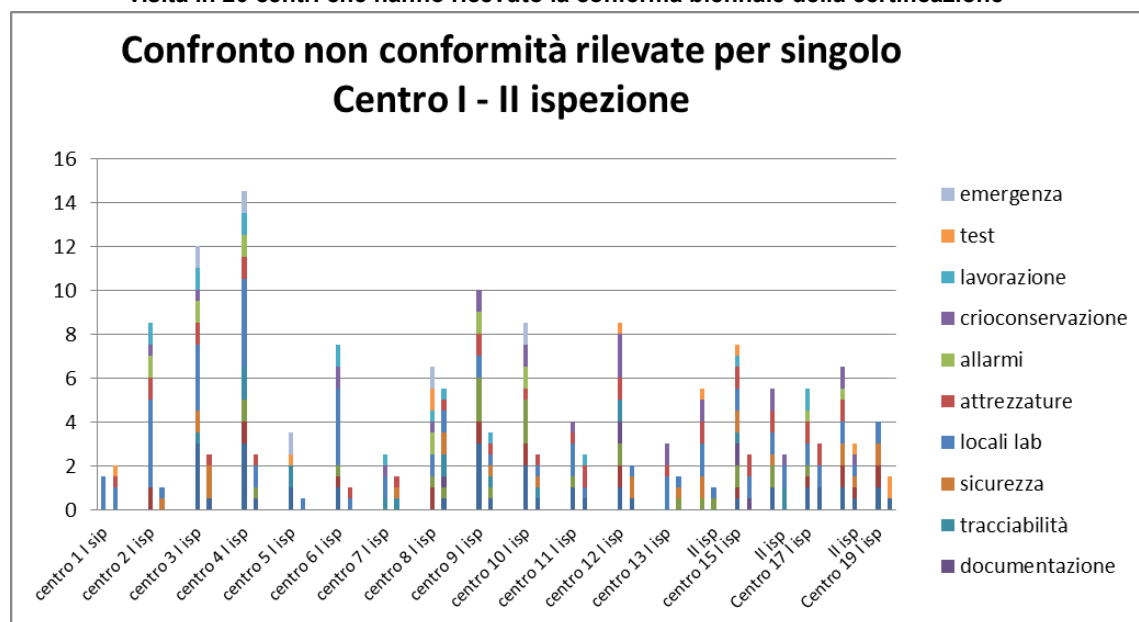


Nella figura D1 sono riportate le tipologie di non conformità rilevate nel corso delle prime visite ai Centri PMA. La maggior parte delle non conformità sono relative soprattutto ad aspetti legati alle strutture e attrezzature e alla loro gestione, alla crioconservazione, al sistema qualità (SQ), alla formazione del personale, mentre non sono stati segnalati in generale scostamenti significativi per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, le modalità di prelievo/raccolta, la documentazione. Su 88 centri, sono stati rilevati scostamenti per 77 non conformità relative ai requisiti strutturali (ambienti non adeguatamente disegnati o monitorati), 57 relative alla gestione delle attrezzature critiche per l'attività (incubatori, cappe a flusso laminare, frigoriferi...), che non era adeguata rispetto ai requisiti normativi. 148 non conformità sono state assegnate per scostamenti relativi a sistema qualità, gestione del personale e organizzazione, intendendo con queste voci gli scostamenti relativi a una gestione non adeguata del sistema qualità, della documentazione, presenza di procedure non complete o non del tutto adeguate, registrazioni non sempre compilate in modo completo, formazione e addestramento periodico del personale non adeguatamente gestito e dimostrato, un'organizzazione non sempre chiara del personale o con personale in numero non sufficiente per il volume di attività svolta nel Centro. 40 non conformità sono state assegnate per la mancanza o l'errata tempistica dei test sierologici obbligatori per le patologie infettive o per la valutazione dei rischi correlati a situazioni epidemiologiche particolari o a viaggi in zone endemiche.

Figura D2. Non conformità rilevate per singolo centro durante le prime visite

La figura D2 riporta le NC rilevate per tipologia per singolo centro visitato. Dall'analisi dei dati ricavati a seguito delle ispezioni si evince che sul territorio operano centri PMA con livelli di conformità rispetto alle norme tra loro diversificati, con alcuni centri veramente eccellenti, molti centri con alcuni scostamenti, ma risolvibili con un lavoro di adeguamento, qualche centro più problematico. In due casi il livello di scostamento si è rivelato più significativo e la Regione ha valutato un intervento a livello autorizzativo.

Figura D3. Confronto della frequenza delle non conformità rilevate tra la prima e la seconda visita in 20 centri che hanno ricevuto la conferma biennale della certificazione



Tra la prima e seconda visita per la conferma della certificazione a distanza di due anni negli stessi centri in media le non conformità che erano state rilevate risultavano risolte e di conseguenza il numero totale di scostamenti è diminuito, a dimostrazione di un generale miglioramento della qualità dei centri. In qualche caso sono state rilevate non conformità diverse e nuove; dove è stata riportata la stessa tipologia di rilievo è perché il centro ha cambiato sede oppure sono cambiate alcune condizioni organizzative (es. è cambiata la ditta incaricata di effettuare i controlli ambientali o ci sono state importanti modifiche organizzative). Le non conformità relative ai locali sono rimaste numericamente uguali perché siamo diventati più esigenti sul rispetto dei requisiti strutturali. Le non conformità relative alla crioconservazione in questi centri si sono quasi azzerate dopo la prima visita, così come i rilievi relativi alla sicurezza, sia del personale che dei materiali biologici.

1.2 Registro nazionale dei donatori di cellule riproduttive

Per ottemperare ai requisiti previsti dai D.lgs. 191/2007 e 16/2010 per quanto riguarda la tracciabilità dei gameti e la sicurezza dei donatori, con legge 23 dicembre 2014, n. 190, comma 298, è stato istituito presso il CNT il Registro nazionale dei donatori di cellule riproduttive. Le Direttive Europee infatti richiedono per ogni donazione di cellule e tessuti la tracciabilità nel processo dal donatore al ricevente, al fine di poter individuare la fonte di un eventuale problema di qualità e di