

## I. INFORMAZIONI PRELIMINARI PER I PAZIENTI

Lo studio prePGT consiste in una serie di test e analisi genetiche che vengono eseguiti su individui/coppie, e di solito anche su altri membri della famiglia, al fine di determinare la strategia di analisi più appropriata per stabilire se i pre-embrioni sono portatori/affetti dalla specifica condizione genetica/citogenetica identificata all'interno della storia personale o familiare della coppia. Lo studio prePGT può richiedere informazioni genetiche supplementari degli individui richiedenti il PGT per massimizzare l'accuratezza quando si analizzeranno i pre-embrioni/embrioni<sup>1</sup>.

Nel caso di malattie monogeniche, causate da una variante nota in un particolare gene, il medico di riferimento può indicare il test per Malattie Monogeniche (PGT-M) nell'ambito di un trattamento di riproduzione assistita (IVF). Prima di eseguire il PGT-M sui pre-embrioni, è necessario eseguire uno studio di fattibilità (test prePGT-M) per esaminare la modalità di trasmissione della mutazione in maniera diretta e/o indiretta (analisi di *linkage*).

Lo studio prePGT può essere eseguito anche in coppie in cui uno o entrambi i membri sono portatori di microdelezioni, microduplicazioni o altri riarrangiamenti cromosomici (ad esempio traslocazioni reciproche). In alcuni di questi casi, può essere necessario eseguire uno studio di fattibilità per esaminare i segmenti cromosomici coinvolti e determinare se sia possibile rilevarne eventuali sbilanciamenti con la piattaforma NGS utilizzata per l'analisi cromosomica. Nei casi in cui non sia possibile rilevare con precisione tali anomalie mediante NGS, potrebbe essere necessari anche campioni di altri membri della famiglia.

## II. QUANDO SONO INDICATI GLI STUDI prePGT?

Ogni volta che deve essere eseguito il PGT-M sui pre-embrioni per evitare il rischio di trasmettere una malattia genetica ereditaria. Inoltre, anche per alcuni casi di microdelezioni, microduplicazioni o altri riarrangiamenti cromosomici strutturali può essere necessario uno studio prePGT.

Gli studi di fattibilità prePGT sono essenziali per stabilire il protocollo di analisi adeguato per rilevare le alterazioni genetiche o cromosomiche nei pre-embrioni, prima di iniziare il ciclo di IVF+PGT.

## III. PROCEDURA

Lo studio prePGT è composto da:

- Revisione dei referti genetici precedentemente eseguiti, sia dei pazienti che dei familiari identificati come necessari.
- Valutazione preliminare del caso da parte dell'equipe scientifica.
- Raccolta dei campioni biologici dei pazienti e dei familiari da analizzare.
- Ricezione dei campioni biologici raccolti.
- Analisi dei campioni biologici ricevuti.
- Conferma della fattibilità dell'individuazione della condizione genetica/citogenetica di interesse e comunicazione dei risultati.

Il tempo necessario per completare gli studi di fattibilità, prima di iniziare un ciclo IVF+PGT, è in genere di 40 giorni lavorativi. Il tempo decorre dalla data in cui Juno Genetics España ha ricevuto tutti i campioni e i documenti necessari (modulo di consenso, modulo di richiesta del test). I campioni necessari dei pazienti e degli eventuali familiari vengono comunicati da Juno Genetics alla clinica di riferimento e/o al consulente genetista, prima dell'accettazione del caso. Una piccola percentuale di casi può subire un ritardo variabile a causa di difficoltà tecniche nello sviluppo del protocollo, spesso impossibili da prevedere. In tal caso, Juno Genetics informerà la clinica del ritardo il prima possibile.

Il campione biologico (normalmente sangue o saliva) da utilizzare per l'analisi genetica sarà ottenuto con tecniche standard, senza rischi per la salute o con rischi molto bassi. Il DNA ottenuto da questo campione sarà inviato, insieme ai dati di identificazione personale e alle informazioni cliniche rilevanti per l'analisi, al laboratorio Juno Genetics negli Stati Uniti.

## IV. RISULTATI

Dopo aver eseguito lo studio prePGT, Juno Genetics comunica se con ragionevole accuratezza è in grado o meno di rilevare le alterazioni genetiche/citogenetiche nei pre-embrioni. Pertanto, una volta terminato con successo il prePGT, il ciclo di riproduzione assistita IVF+PGT può essere avviato.

I risultati dello studio di fattibilità per il caso PGT saranno comunicati al medico/clinica di riferimento.

<sup>1</sup> In Paesi come la Spagna, la legislazione si riferisce agli embrioni in vitro con meno di 14 giorni di sviluppo come "pre-embrioni", mentre in altri Paesi la legislazione li definisce "embrioni" dal momento della fecondazione, senza fare questa distinzione. Ai fini dei test genetici, non c'è differenza, dato che la biopsia per ottenere il campione avviene tra i giorni 5 e 7 dopo la fecondazione.

## V. LIMITI DEGLI STUDI prePGT. RISULTATI INCIDENTALI

Sebbene lo studio prePGT sia eseguito in modo appropriato e i benefici siano di solito considerevoli, esistono dei limiti, come descritto di seguito.

I test genetici eseguiti saranno strettamente limitati all'individuazione della mutazione/alterazione/condizione genetica/citogenetica richiesta. Le informazioni ottenute nel corso degli studi di fattibilità, condotti per supportare lo sviluppo di un test genetico preimpianto, non hanno nessun valore clinico o diagnostico per le persone coinvolte, ma sono essenziali per eseguire il test PGT.

L'accuratezza dello studio prePGT può essere compromessa se sono errate le informazioni preliminari fornite sulle varianti che causano la malattia, sulla relazione biologica e/o sullo stato genetico dei membri della famiglia.

Esiste il rischio che nei pazienti e/o nei familiari vi siano altre condizioni genetiche non identificate o che nell'embrione possano insorgere mutazioni "de novo" non rilevabili.

Durante lo studio prePGT possono essere rilevate altre condizioni genetiche/citogenetiche, anche se lo scopo dello studio non è quello. Questo tipo di risultato è considerato un risultato incidentale. Pertanto, se i risultati suggeriscono una condizione genetica, JUNO contatterà il vostro medico per indagare su questo risultato incidentale e fornirvi una consulenza genetica.

Esiste una piccola possibilità che lo studio prePGT sia privo di diagnosi conclusiva e che quindi il successivo test PGT non possa essere eseguito.

## VI. ASPETTI ECONOMICI

I prezzi e le condizioni vigenti presso il centro per l'esecuzione di questi test, qualora esistenti, verranno spiegate in dettaglio presso il centro stesso in cui la coppia è in cura.

Il laboratorio JUNO non si occupa di casi di studi prePGT trattando direttamente con i pazienti, per cui non sarà possibile in nessun caso fornire un preventivo o un costo approssimativo di questo servizio.

## VII. ASPETTI LEGALI GENERALI CONNESSI CON LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA E SPECIFICI RELATIVI AL TEST RICHIESTO

Il campione biologico, assieme ai dati personali necessari per la prestazione del servizio, saranno inviati per l'analisi in modo coordinato tra i laboratori di Juno Genetics España situato a Ronda de Guglielmo Marconi, 11-A, 1<sup>o</sup> 22B, 46980 Paterna (Valencia), e Juno Genetics, US Inc., situato a 140 Allen Road, Suite 300, Basking Ridge, NJ 07920 (USA). Le analisi genetiche del campione verranno svolte secondo quanto stabilito dalle pertinenti leggi spagnole, in particolare la Legge 14/2006 sulle tecniche di procreazione umana medicalmente assistita e la Legge 14/2007 sulla ricerca biomedica.

Fermo restando quanto sopra, si informa che in caso di qualsiasi impedimento o incidente temporaneo in questo Laboratorio che possa ritardare l'esito del Suo test (ad esempio: guasto alle apparecchiature per l'analisi genetica, fermi di manutenzione tecnica, interruzioni nella fornitura di materiali, ecc.), al fine di fornire il servizio richiesto e ottenere il risultato dell'analisi nel più breve tempo possibile, il Suo campione e i dati personali necessari per la fornitura del servizio saranno inviati a Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Regno Unito, senza costi aggiuntivi. Questa circostanza sarà indicata nel referto emesso da questo laboratorio, che avrà realizzato l'analisi in conformità con quanto stabilito dello *Human Tissue Act* del 2004.

Nel caso in cui una parte o la totalità dei test non possa essere eseguita in nessuno dei suddetti laboratori, Juno Genetics si riserva la facoltà di effettuare le analisi presso un laboratorio di riferimento. Tale circostanza verrà indicata nel referto finale che verrà emesso.

In qualsiasi caso, sarà applicabile la Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e Biomedicina del 1997, che indica che si può procedere a test predittivi di condizioni genetiche solo se a fini medici o di ricerca medica, e sotto riservata una consulenza genetica appropriata.

Se l'esecuzione di questo test è stata indicata in un paese diverso dalla Spagna, il professionista o la clinica che richiede il test sarà responsabile di garantire che il test e la sua applicazione siano conformi alle disposizioni della propria normativa nazionale o regionale, nonché di informare il paziente richiedente il test di qualsiasi questione particolarmente rilevante contemplata da tale normativa.

## VIII. RISERVATEZZA DEI DATI, CONSERVAZIONE E USO DEI DATI PER LO STUDIO DEI CAMPIONI

La privacy dei pazienti e dei donatori è una priorità per Juno Genetics. Tutte le informazioni personali e i risultati genetici sono strettamente riservati. Le uniche persone che possono accedere a queste informazioni sono il personale della clinica di riproduzione, il laboratorio Juno Genetics che analizza il campione e le autorità competenti qualora la legislazione della giurisdizione competente lo preveda.

In conformità con l'attuale normativa sulla protezione dei dati, parte del Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, e con le leggi nazionali sulla protezione dei dati, come la legge organica 3/2018 del 5 dicembre sulla protezione dei

dati personali e garanzia dei diritti digitali applicabili in Spagna e, ove applicabile, il *Data Protection Act* 2018 del Regno Unito, l'utente ha il diritto di esercitare, se lo desidera, il diritto di accesso, rettifica, cancellazione e revoca dei consensi concessi, nonché il diritto alla limitazione del trattamento, alla portabilità dei dati e di non essere soggetto a una decisione basata unicamente sul trattamento automatizzato dei Suoi dati. Tali diritti possono essere esercitati contattando il seguente indirizzo postale:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Spagna, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, secondo piano, locali A-1-2 e A-2-2 (nel caso in cui le Sue analisi venissero svolte presso tale Laboratorio).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Regno Unito (nel caso in cui le Sue analisi siano effettuate in questo laboratorio per circostanze eccezionali riportate nel presente documento).
- E in entrambi i casi l'indirizzo del DPO di Juno Genetics: [Juno.DPO@junogenetics.com](mailto:Juno.DPO@junogenetics.com)

Nell'ambito del test genetico prePGT, è necessario inviare dati personali e campioni biologici al laboratorio del gruppo negli Stati Uniti. Desideriamo assicurarle che questo trattamento sarà effettuato nel rispetto dei più elevati standard di riservatezza e sicurezza, garantiti dall'applicazione di clausole contrattuali standard approvate dalla Commissione Europea per assicurare un livello di protezione equivalente a quello richiesto dal GDPR. Se ritiene che i suoi diritti siano stati violati, può presentare un reclamo all'Agenzia spagnola per la protezione dei dati ([www.aepd.es](http://www.aepd.es)).

I dati personali saranno trattati solo per i seguenti scopi: (1) ottemperare agli obblighi derivanti dalla prestazione dei servizi richiesti (legittimità basata sugli artt. 6.1.b e 9.2.h del GDPR); (2) rivedere e garantire la qualità dei servizi forniti (audit interni, controlli di qualità, studi di validazione di laboratorio la cui legittimità è basata sull'art. 6.1.f del GDPR); (3) scopi educativi/formativi, soggetti ad anonimizzazione prima dell'uso, in modo da rendere impossibile l'identificazione del paziente in questione; (4) scopi di ricerca, pubblicazioni scientifiche e presentazioni, soggette ad anonimizzazione prima dell'uso, in modo da rendere impossibile l'identificazione del paziente in questione. La ricerca sarà condotta in conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati e le leggi nazionali in materia di protezione dei dati. (5) dare una risposta personalizzata ai quesiti o suggerimenti sollevati dal paziente richiedente il test e verificare che il test sia stato eseguito correttamente e i dubbi siano stati risolti (legittimità basata sull'art. 6.1.b del GDPR); e (6) follow-up dei pazienti in futuro per ottenere pareri sul servizio ricevuto (legittimità basata sull'art. 6.1.f del GDPR). I dati saranno conservati per un minimo di cinque anni, a meno che le leggi locali della giurisdizione competente non indichino diversamente. Infine, si informa che qualora ritenga che i Suoi diritti in materia di protezione dei dati non siano stati rispettati, potrà presentare un reclamo al Garante di controllo competente in materia di protezione dei dati.

Oltre a quanto sopra, Juno Genetics distribuirà i risultati dei test solo al medico, a meno che l'utente (o una persona legalmente autorizzata ad agire per suo conto) non lo specifichi per iscritto o a meno che non sia richiesto da un tribunale.

#### Destinatari dei dati

Al fine di migliorare la ricerca e lo sviluppo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, i dati personali e genetici potranno essere consultati da altri centri o entità del gruppo nei casi in cui le informazioni derivanti dai test effettuati possano essere utilizzate in studi clinici da uno qualsiasi di tali soggetti, in conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati e con la legislazione nazionale in materia di protezione dei dati. A tal fine, La informiamo che qualsiasi dato che possa rivelare la Sua identità personale e/o quella dei Suoi familiari sarà reso anonimo, trattato con assoluta riservatezza e solo per le finalità di ricerca e sviluppo in relazione ai servizi forniti dal gruppo, attuando le misure di sicurezza necessarie per garantire la sicurezza e la riservatezza dei Suoi dati.

Per quanto riguarda la comunicazione di dati a scopo di ricerca e sviluppo:

- Sì, desidero che Juno Genetics condivida le mie informazioni per scopi di ricerca e sviluppo.
- NO, non voglio che Juno Genetics condivida le mie informazioni per scopi di ricerca e sviluppo.

## IX. AUTORIZZAZIONE ALL'USO DI CAMPIONI IN ECCESSO O SCARTATI PER L'OTTIMIZZAZIONE E LA VALIDAZIONE DI NUOVI TEST

Per Juno Genetics è molto importante avere la possibilità di utilizzare campioni in eccesso o scartati per ottimizzare e validare nuovi test e sviluppare nuove metodologie di analisi, comprese le nuove tecnologie basate sullo sviluppo di applicazioni di intelligenza artificiale, in modo che tali sviluppi e miglioramenti possano essere d'aiuto per altre coppie, per casi simili al Suo. I campioni in eccesso, utilizzati a tale scopo, verranno usati in forma anonima e selezionati in cieco e ciò escluderà la possibilità di comunicarli quanto scoperto. Tali pratiche vengono realizzate esclusivamente nel laboratorio di Juno Genetics.

I risultati clinici, le informazioni e i dati grezzi possono essere rivisti e/o rielaborati per successive pubblicazioni e presentazioni scientifiche. Tali dati saranno soggetti ad anonimizzazione prima dell'uso, garantendo così che in nessuna circostanza sia possibile l'identificazione della persona. Tutti i trattamenti e le procedure saranno effettuati in conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati e le leggi nazionali sulla protezione dei dati.

Comprendo anche che Juno Genetics può utilizzare le informazioni ottenute per pubblicazioni scientifiche di risultati e la relativa presentazione dopo aver reso anonime tutte le informazioni personali.

Comprendo e accetto che, poiché tutte le informazioni sono state precedentemente rese anonime, non potrò, né ora né in futuro, accedere a nuovi risultati o scoperte, né potrò trarre alcun beneficio economico dalle pubblicazioni e dalle presentazioni che non riceverò alcun compenso per i prodotti sviluppati a partire dai suddetti risultati.

## **X. UNA VOLTA LETTO E COMPRESO QUANTO ANTERIORMENTE ESPOSTO, LA PARTE INTERESSATA RESTANO INFORMATA IN MERITO A:**

- Mi è stato comunicato che non esiste alcun obbligo di sottopormi alle suddette analisi genetiche; pertanto acconsento liberamente e volontariamente al loro svolgimento.
- Indicazione, procedure, probabilità di successo, limiti, rischi e complicazioni del test proposto.
- I risultati del mio test possono avere implicazioni per altri membri della mia famiglia. Riconosco che i miei risultati a volte possono essere utilizzati per fornire cure mediche adeguate ad altre persone. Ciò potrebbe avvenire previo colloquio con me o in modo tale da non identificarmi personalmente in questo processo.
- Che i procedimenti possono essere sospesi in qualsiasi fase di realizzazione, sia per ragioni mediche sia su richiesta della parte interessata, premesso che ciò non comporti nessun tipo di danno per i pazienti.
- La normale prassi nei laboratori di analisi genetica è quella di conservare il DNA estratto dai campioni ricevuti anche dopo il completamento del test richiesto. Il mio campione potrebbe essere utilizzato come "controllo di qualità" per altri test, ad esempio quello sui familiari. La metodologia di analisi del DNA o dei "dati grezzi" generati può renderne impraticabile l'utilizzo da parte di laboratori terzi.
- Sia i risultati del mio test che il referto emesso entreranno a far parte della mia cartella clinica.
- Sono consapevole che il personale sanitario di questo centro è disponibile ad approfondire qualunque aspetto delle informazioni che non sia sufficientemente chiaro.

Ho compreso le spiegazioni che mi sono state fornite in un linguaggio chiaro e semplice. Nel caso in cui il test sia stato effettuato nel contesto di un trattamento di procreazione medicalmente assistita, il medico che ci ha assistito nella clinica di cui sono paziente mi ha permesso di effettuare tutte le osservazioni, mi ha chiarito tutti i dubbi che gli ho sottoposto e mi ha spiegato le implicazioni dei possibili risultati del test.

Comprendo anche che, in qualsiasi momento e senza necessità di dare alcuna spiegazione, potrò revocare il consenso che presto in questo momento. Dichiaro pertanto la mia soddisfazione in merito alle informazioni ricevute e di comprendere la portata e i rischi del trattamento.

**XI. DATI DEI PAZIENTI E DEL PERSONALE SANITARIO AUTORIZZATO**

Nome del PAZIENTE	Numero documento di identità del PAZIENTE (se applicabile)	Data di nascita del PAZIENTE
Domicilio del PAZIENTE		

Se il paziente è minorenne, il consenso deve essere firmato dal rappresentante legale o dal tutore del minore.

Nome del Tutore legale	Numero documento di identità del Tutore legale	Data di nascita del Tutore legale
Domicilio del Tutore legale		

**Autorizzazione:**

Dopo aver letto il documento COMPLETO, autorizzo il personale dell'Unità di Riproduzione a realizzare lo studio di fattibilità del test genetico preimpianto per malattie monogeniche e/o riarrangiamenti strutturali..

Firma e data

Nome del PERSONALE SANITARIO AUTORIZZATO	N. iscrizione Ordine	Data e firma
Dichiaro che:		
Ho spiegato i contenuti di questi test e i relativi rischi e ho chiarito i dubbi e risposto alle domande che l'interessato mi ha rivolto. Mi impegno inoltre a prestare la necessaria consulenza genetica posteriore in funzione dei risultati del test.		