

**PRIMO CONVEGNO REGIONALE LOMBARDO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI
RIPRODUZIONE UMANA (S.I.R.U.)**

XXXIX Sabato dell'Andrologia

“Colloqui in PMA tra Ginecologi, Biologi e Andrologi”

Paderno Dugnano, 16 Febbraio 2019

Clinica San Carlo

PGT-A e PGT-M, esiste un ideale di organizzazione?

Dr. Walter Vegetti

Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

CONFLITTI DI INTERESSE

❖ COIs con l'Industria

Personalì: Sponsorizzazione a Congressi (*Ferring e Merck-Serono*)

Istituzionali: Grants di ricerca da *Ferring e Merck-Serono*

❖ Altri COIs

Clinici: Attività clinica essenzialmente in PMA e sala parto

Economici: Misto (pubblico 65% - privato 35%)

Definizioni

- Diagnosi preimpianto (PGD = PGT-M) per coppie a rischio di trasmissione di patologia genetica
(avere un figlio senza malattia genetica)
- Screening preimpianto (PGS = PGT-A) analisi degli embrioni prima del trasferimento in coppie sane
(avere un figlio cromosomicamente normale)



Legge 40/2004

ART.4

L'accesso 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

ART .13

3. *b)* è vietata ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite interventi 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

ART.14

1. È vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni
2. Le tecniche di produzione degli embrioni non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto e comunque non superiore a tre
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

Evoluzioni legislative

Corte costituzionale (2009): deroga al principio generale di divieto di crioconservazione. La crioconservazione sarebbe infatti necessaria in tutti i casi in cui il medico ritenga che l'impianto possa non essere compatibile con la salute della donna. Illegittimità limitatamente alle parole "ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore e tre". Illegittimità della parte in cui l'art 14 non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, debba essere effettuato senza pregiudizio per la salute della donna.

Tribunale di Salerno (2010): per la prima volta vengono ammesse alle tecniche di PMA coppie non sterili in senso stretto

Tribunale di Cagliari (2012): accolto il ricorso di una coppia di coniugi portatori di malattia genetica che si erano visti negare l'accesso alle tecniche di diagnosi genetica preimpianto

Corte Europea dei Diritti dell'Uomo (2012): condannato l'Italia poiché il divieto di accedere alla diagnosi preimpianto imposto alle coppie portatrici di malattie geneticamente trasmissibili contrasta con l'art 8 della CEDU

Evoluzioni legislative

Tribunale di Roma (2014): con due ordinanze di rimessione il Tribunale di Roma solleva questione di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA alle coppie portatrici di malattie genetiche

Tribunale di Milano (2015): solleva questione di illegittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA, e alla diagnosi genetica preimpianto, alle coppie fertili portatrici di malattie geneticamente trasmissibili

Corte costituzionale (2015): è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale dell'esclusione dalla possibilità di ricorrere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità che consentono l'accesso all'aborto terapeutico.

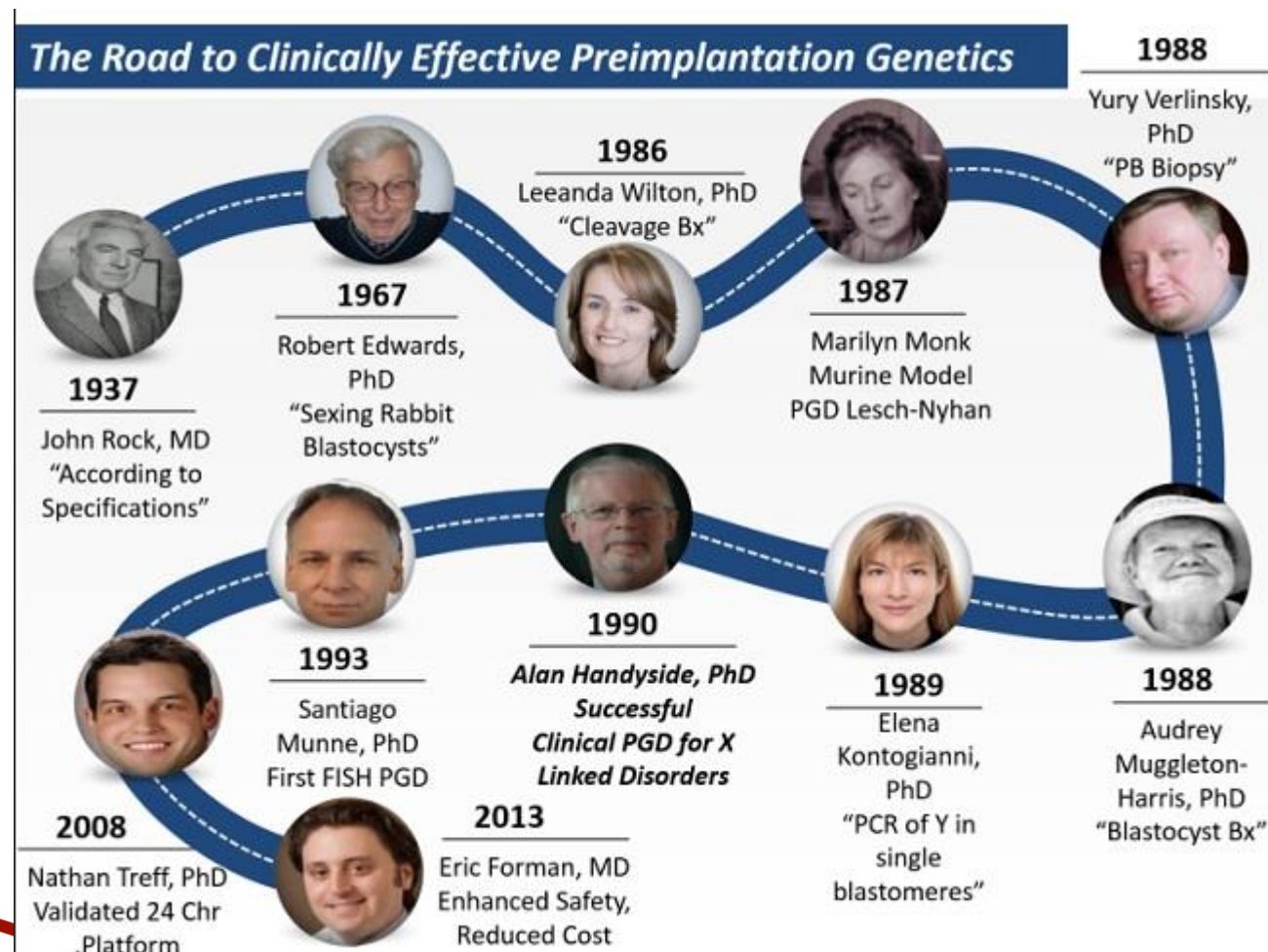
Tribunale di Milano (2017): ha riconosciuto il diritto di una coppia portatrice di una grave patologia trasmissibile di accedere alla PMA con diagnosi preimpianto a carico del servizio sanitario nazionale

PGT- M (PGD)

Pietre miliari della diagnosi preimpianto

The concept of PGD is not a new one. Indeed, in a 1937 manuscript in the New England Journal of Medicine, Dr. John Rock predicted that human IVF, gender selection, and gestational carriers would be utilized in reproductive science.

Conception in a Watch Glass. N. Engl. J. Med. 217, 678–678, 1937



PGT- M (PGD)

Pietre miliari della diagnosi preimpianto

Introdotta negli ultimi anni '80 in alternativa alla diagnosi prenatale

1990 primo bambino nato dopo PGD

1993 FISH per "Sexing" e per PGD delle aneuploidie

1996 PGD per le traslocazioni cromosomiche

1999 PGD disordini genetici con manifestazione tardiva dei sintomi

2000 tipizzazione HLA preimpianto

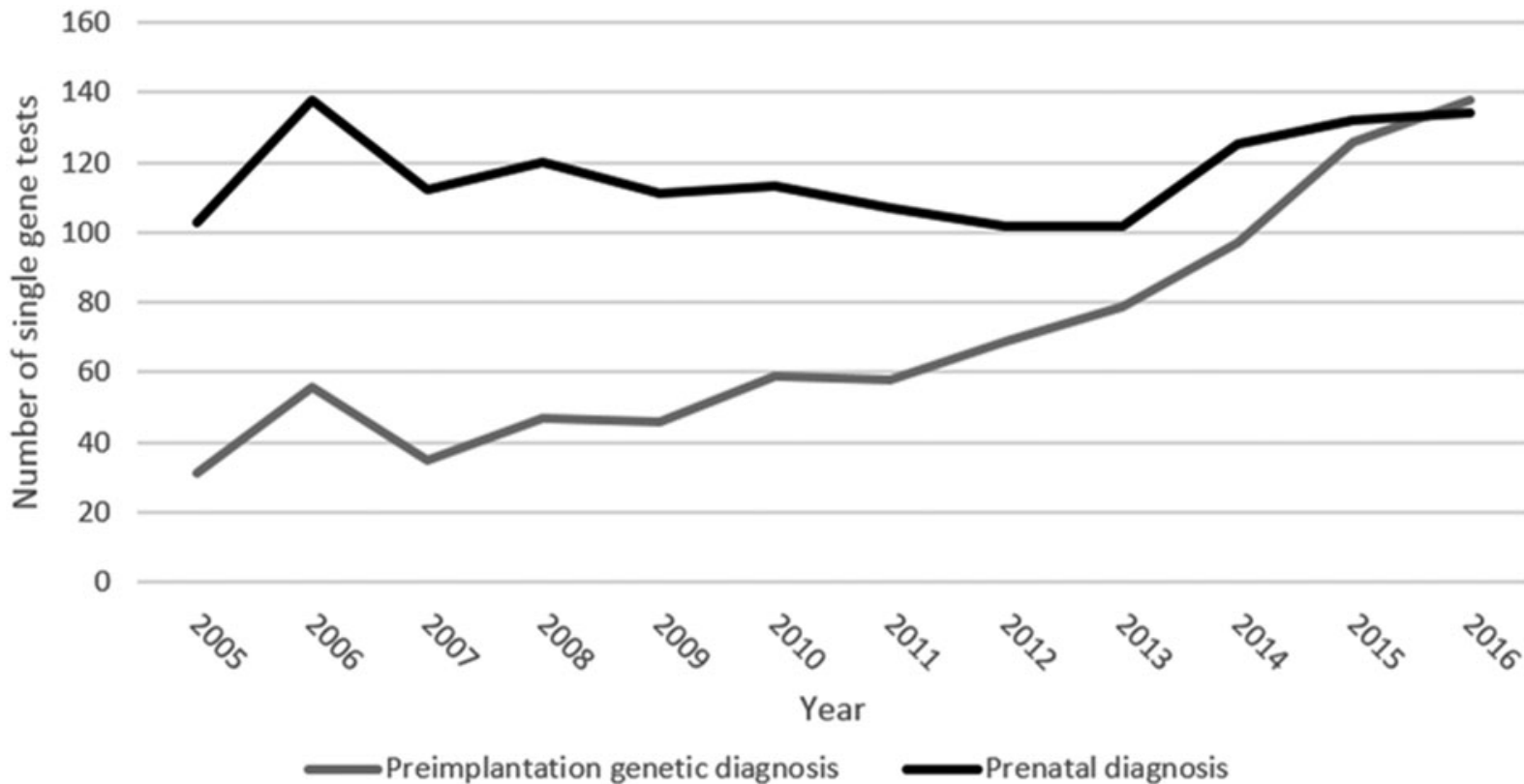
2002 primi 100 bambini nati dopo PGD

2009 PGD per disordini cromosomici con Microarray-based Technology

Ad oggi viene utilizzata per più di 400 differenti condizioni incluse quelle a sviluppo tardivo, disordini mitocondriali e per tipizzazione HLA.



Studio di popolazione dal 1977 al 2016 (Victoria Australia)



Annual number of single gene preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnostic procedures performed for a single gene indication at <25-week gestation, in Victoria from 2005 to 2016

PGT-A (PGS)

The first papers evaluating human embryo chromosomes were published by Angell et. al. in 1983. They evaluated 3 8-cell embryos with 11 metaphase spreads and discovered that 2/3 of them were aneuploidy.

FISH was initially employed with various combinations of chromosomes. However, this method was always limited by the inability to simultaneously screen for all 24 chromosomes [22]. FISH typically screened the seven chromosomes most frequently seen in miscarriage specimens (chromosomes 13, 16, 18, 21, 22, X and Y) analyzing only one or two blastomeres

The development of technologies for single cell whole genome amplification (WGA) allowed for analysis of all 24 chromosomes

The first platform characterized was metaphase comparative genomic hybridization (mCGH) by Wells et. al.

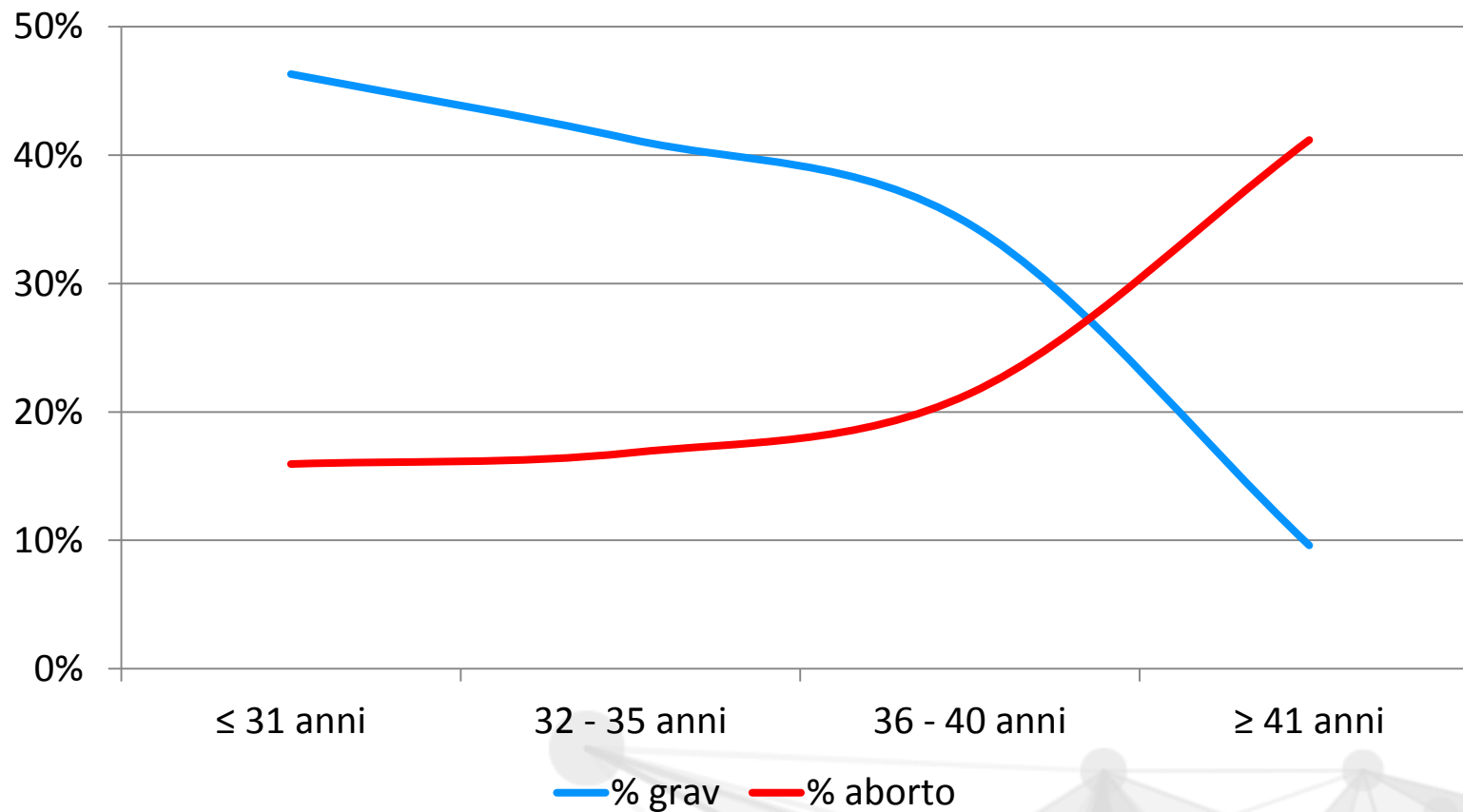
The mCGH proved to be quite time consuming and many other platforms utilizing WGA have evolved at a rapid pace in the past several years including, array CGH (aCGH), single nucleotide polymorphism (SNP) arrays, oligonucleotide CGH and more recently next generation sequencing (NGS).

An additional method, which enables 24 chromosome evaluation without requiring whole genome amplification, is quantitative real time (qPCR).

PGT-A

Razionale

% di gravidanza e aborto in cicli di fecondazione in vitro in relazione all'età



IRCCS 2016

PGT-A

Pro

- ✓ Aumento dei tassi di impianto
- ✓ Riduzione delle percentuali di aborto
- ✓ Riduzione dei tempi al bimbo in braccio
- ✓ Riduzione dei tassi di gravidanza gemellare
- ✓ Miglior rapporto costo efficacia (eSET)

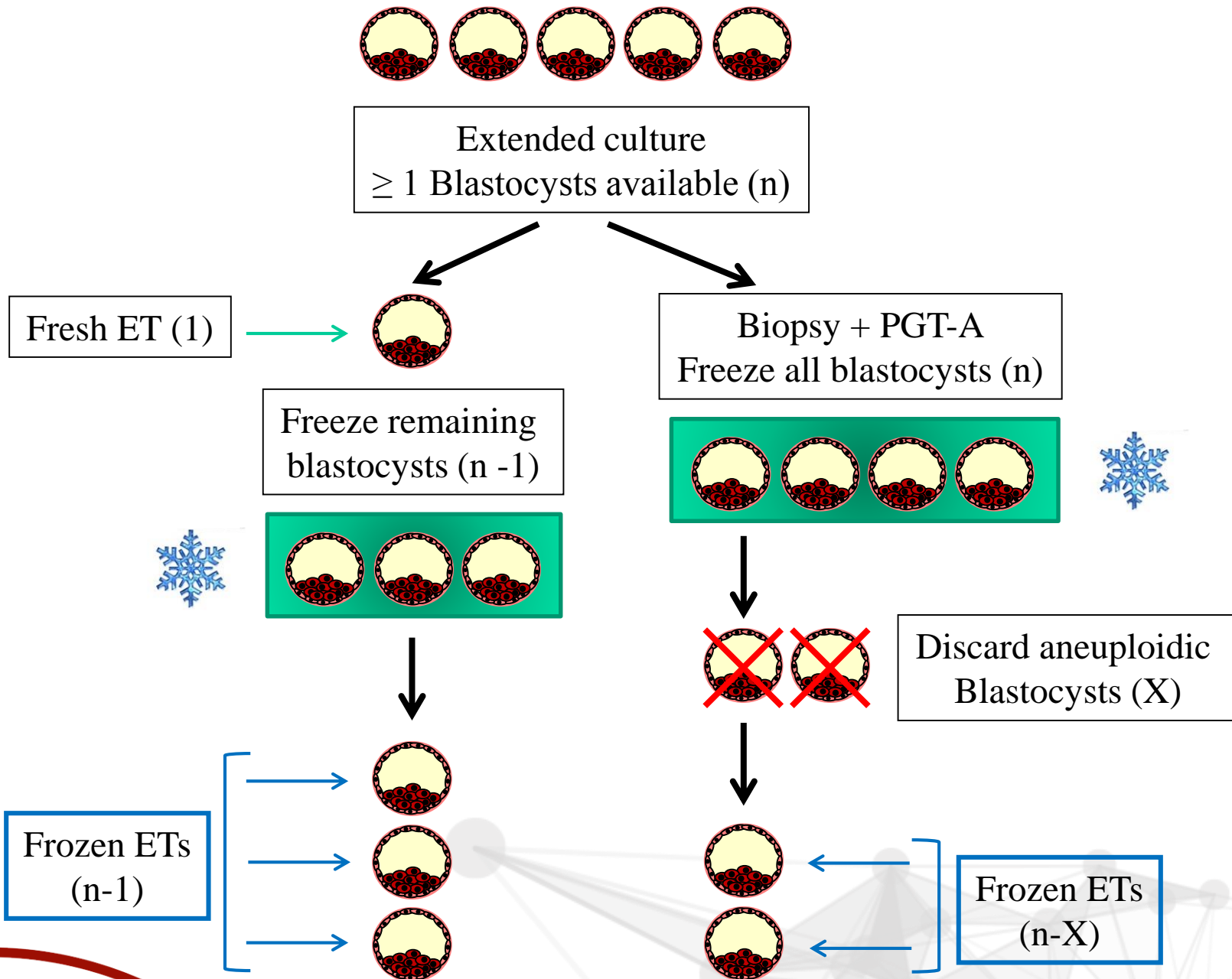
PGT-A

Contro

- ✓ Solo “single center studies”
- ✓ Limitati studi randomizzati
- ✓ Perdita di embrioni
- ✓ Costi
- ✓ Mosaicismo e sua definizione
- ✓ Utile in fasce particolari di pazienti (AMA-RPL-RIF)



STRATEGIE A CONFRONTO





[Home](#) | [Contact us](#)

[I am...](#) | [Treatments](#) | [Donation](#) | [Choose a clinic](#) | [About us](#)

Treatment add-ons

Your clinic may offer you additional treatments on top of your main treatment such as **in vitro fertilisation (IVF)**, or **intracytoplasmic sperm injection (ICSI)**. This page will explain what some of the most common treatment add-ons are and how effective they are. For more detailed information, you may want to contact a clinic to discuss this further with a specialist.

- CLOSE



Amber - For day 5 screening there is a conflicting body of evidence for this add-on, further research is required



Red - For day 3 screening there is no evidence that this add-on is effective and safe

Pre-implantation genetic screening (PGS) - Amber for day five embryos, Red for day three embryos

What is PGS?

PGS (also known as aneuploidy screening or PGT-A) involves checking embryos for abnormalities in the number of chromosomes. Embryos with an abnormal number of chromosomes (known as aneuploid embryos) have less chance of developing into a baby or, less commonly, may result in a baby being born with a genetic condition. PGS identifies aneuploid embryos that are unsuitable for fertility treatment.

To do PGS, embryologists remove a cell, or if at a later stage, several cells, from the embryo, which is then tested for any chromosomal abnormalities. The embryo can still develop with fewer cells, as long as the removal of cells is done carefully.

Are there any risks?

PGS carries some risks:

- Although current PGS techniques are mostly very accurate, the test may give the wrong result (it may miss an abnormality or detect one that isn't there).
- Using PGS may mean you have fewer embryos to use in treatment, or for freezing to use in treatment at a later date. If any healthy embryos are discarded in this process, you may have fewer chances to transfer an embryo which could develop into a healthy baby.

Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for ‘add-on’ interventions?

Joyce Harper^{1,*}, Emily Jackson², Karen Sermon³,
Robert John Aitken⁴, Stephen Harbottle⁵, Edgar Mocanu⁶,
Thorir Hardarson⁷, Raj Mathur⁸, Stephane Viville⁹, Andy Vail¹⁰,
and Kersti Lundin¹¹

Table 1 The current status of evidence relating to adjuncts used in the IVF laboratory. In all cases, further randomized controlled trials (RCTs) and long-term offspring and patient health follow-up studies are required.

Adjunct	Evidence for significant increase in live birth rate
Embryo glue and adherence compounds	Published evidence may be suggestive of a beneficial effect but further RCTs are needed regarding eSET and management of the multiple pregnancy rate
Sperm DNA fragmentation	Limited evidence
Time-lapse imaging	Limited evidence
Preimplantation genetic screening	Limited evidence
Mitochondria DNA load measurement	No evidence
Assisted hatching	No evidence

eSET, elective single embryo transfer.

Conclusion

IVF clinicians and scientists must recognize that appropriately powered, well-designed, peer-reviewed RCTs, with a LBR outcome measure which goes on to report on child health, are the gold standard of evidenced-based medicine.

Those advocating and recommending unproven procedures to their patients must ensure that they fully inform the patient of the evidence for its safety and effectiveness orally and in writing to ensure that people considering treatment using adjunct therapies are in a position to make an informed decision. It is also important that all procedures performed, including the adjunct treatments, are well-documented and followed up.

Regulators and professional bodies also have a role to play in ensuring that only suitable practices are used in the clinic.

PGT-A

Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology

The value of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) as a screening test for in vitro fertilization (IVF) patients has yet to be determined. Several studies demonstrate higher birth rates after aneuploidy testing and elective single-embryo transfer (eSET), suggesting the potential for this testing to decrease the risk of multiple gestations, though these studies have important limitations.

Fertil Steril 2018 Mar; 109:429-436

Modello di organizzazione PGT-M

Requisiti Staff:

Genetista

Psicologo

Ginecologo

Embriologo



Modello di organizzazione PGT-M

Punti cruciali:

Valutazione genetica: identificazione mutazioni, test di fattibilità

Buona efficienza programma ICSI in termini di

-Buona % blastulazione

-Ottimale tecnica di biopsia blastocisti

-Efficace programma di crioconservazione delle blastocisti

(Consigliabile eSET: spesso coppie normalmente fertili)

Analisi genetica: interna o service esterno

Offrire possibilità di analisi prenatale CVS di conferma della diagnosi e per esecuzione cariotipo fetale.



Modello di organizzazione PGT-M

Coordinamento con centri di riferimento per patologie genetiche per informazione alle coppie e per reclutamento delle coppie interessate.

Accesso della coppia: valutazione (contatto mail)

genetica non causativa: out

non fattibilità per età >43 anni: out

Accesso a consulenza genetica, psicologica e ginecologica in ambulatorio per raccolta anamnestica e consulenza sulla metodica ICSI/PGT con prescrizione esami ormonali (AMH, AFC), esame seminale partner, e, se non ancora eseguita, tipizzazione mutazioni (**Fattibilità Clinica**)

Rivalutazione con esiti esami: se clinicamente fattibile esecuzione prelievo per fattibilità genetica (**Fattibilità Genetica**)



Modello di organizzazione PGT-M

Se fattibilità genetica positiva:

Accesso a Day Hospital di preparazione per consegna consensi, esami preliminari (preconcezionali e preoperatori), impostazione e prescrizione terapia ormonale, eventuale consulenza psicologica.

Ciclo ICSI

Coltura a Blastocisti

Biopsia e crioconservazione delle blastocisti

Analisi genetica delle biopsie (laboratorio interno o service esterno in convenzione)

Transfer su ciclo naturale o sostituito della/e blastocisti non affetta/e (eSET).



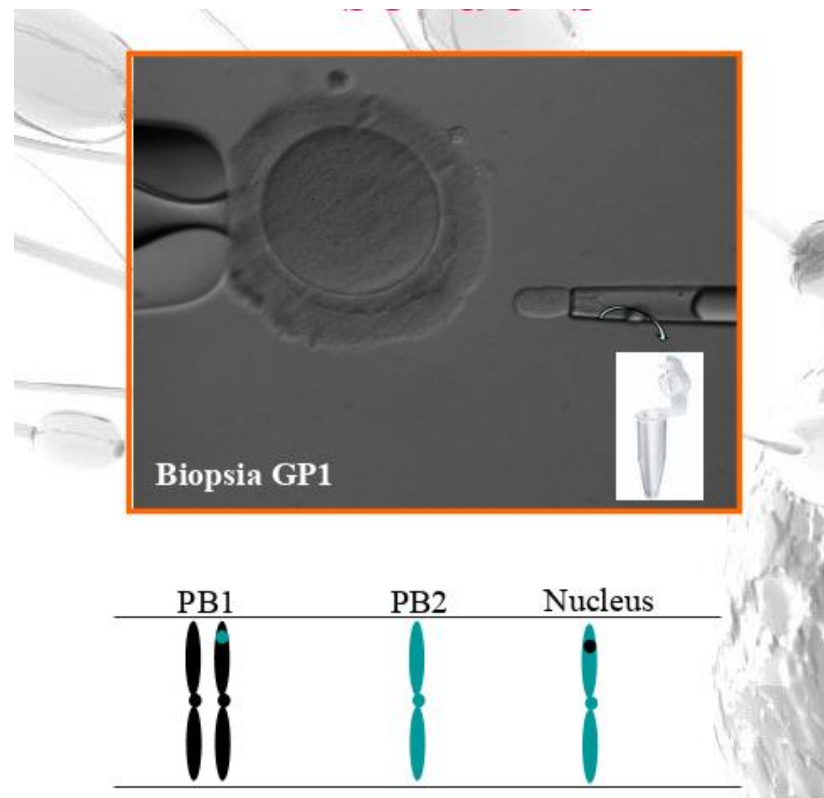
I NOSTRI NUMERI

ANNI DI RIFERIMENTO 2015-2017



Prime esperienze: la biopsia del globulo polare

- Alessio Paffoni, Valentina Paracchini, Stefania Ferrari, Claudia Scarduelli, Manuela Seia , Domenico A. Coviello, Guido Ragni: **Use of parthenogenetic activation of human oocytes as an experimental model for evaluation of polar body based PGD assay performance** J Assist Reprod Genet (2011) 28:461–470



Prime esperienze: la biopsia del globulo polare

Coppia	Patologia studiata	N° ovociti diagnosticabili	N° PB1 con risultato	N° ovociti idonei all'inseminazione	N° Embrioni ottenuti
A	FC	8	8	1	0
B	FC	22	20	0	n.a.
C	FC	17	16	1	0
D	FC	26	25	3	2
E	β T	14	13	2	i.a.
F	β T	15	15	0	n.a.
G	β T	9	9	1	i.a.
H	β T	8	8	0	n.a.
I	β T	12	12	0	n.a.
J	β T	7	7	0	n.a.
<i>10 coppie</i>	<i>4 FC 6 βT</i>	<i>138</i>	<i>133/138 (97%)</i>	<i>8/138 (6%)</i>	<i>2/5 (40%)</i>

Tabella 9: Riassunto dei cicli di diagnosi pre fecondazione. PB1: primo globulo polare; FC: Fibrosi Cistica; β T: beta-talassemia; i.a.: ovociti in attesa di inseminazione; n.a.: non applicabile per mancanza di ovociti inseminabili.

Un bambino nato nel 2012



L'esperienza con PGD: le consulenze

104 coppie

Patologie: 38 FC, 58 beta-tal, 6 emofilia, 2 NF

Di cui 42 anche infertili (40%)

(Decisione n°96 del 2015 della Corte Costituzionale)

84 coppie analizzate per fattibilità

78 fattibili (almeno 3 STR informativi)

I cicli ICSI con PGD 2015-17

95 cicli di ICSI (età media pz 34 anni)



1040 ovociti MII (media 11,4)



203 blastocisti (media 2,4)

tasso di blastulazione 40%



194 blastocisti analizzate

62 non trasferibili

95 trasferibili

36 non diagnosticabili

(9 II biopsia-4T-2NT-1ND-2deg)

PGD: cicli 2015-17



64 SET



31 gravidanze (/ET
48%)

DATI TECNICI
Fallimenti di amplificazione 10%
Allele Drop Out 5%



7 AS (23%)
24 bambini nati

1 gravidanza
gemellare
monocoriale

1 bambino con
sindrome di
Williams

	2015	2016	2017	Totale
N° cicli IVF iniziati	9	29	57	95
N° cicli interrotti (stop)	0	3	1	4
n° cicli senza blastocisti	1	4	10	15
n° ovociti recuperati	100 (media 11,1)	278 (media 10,7)	662 (media 11,8)	1040 (media 11,4)
n° ovociti MII (inseminati)	83 (media 9,2)	207 (media 8,3)	460 (media 8,4)	750 (media 8,4)
Tasso di fecondazione	83%	77%	66%	68%
n° blastocisti biopsiate	34 (media 3,8)	74 (media 3,0)	95 (media 1,9)	203 (media 2,4)
tasso di blastulazione	49%	46%	34%	40%

	2015	2016	2017	Totale	
n° blastocisti analizzate	34	65	95	194	
n° blastocisti trasferibili	20 (59%)	33 (51%)	42 (44%)	95 (49%)	
n° blastocisti non trasferibili	10 (29%)	26 (40%)	27 (28%)	62 (32%)	
n° blastocisti non diagnosticate	4 (12%)	6 (9%)	26 (27%)	36 (19%)	
Fallimenti di amplificazione	6%	6%	14%	10%	
No ADO /Tot analizzati	12%	5%	3%	5%	
n° blastocisti traferite	13	25	26	64	ESHRE PGD Consortium
n° gravidanze (% /ET)	7 (54%)	12 (48%)	12 (46%)	31 (48%)	300 (35%)
n° AS (% /grav)	0 (0%)	3 (25%)	4 (33%)	7 (23%)	38 (14%)
n° parti già avvenuti (% /ET)	7 (54%)	10 (40%)	8	24 (38%)	238 (28%)

Risultati Registro PMA 2017

- 3.133 cicli con indagine genetiche (3.034 a fresco e 99 su embrioni scongelati) in 42 centri italiani (6 NO, 7 NE, 15 Centro; 14 S e Isole).
 - 96 (+4) SSN (4 centri)
 - 690 (+37) Privato convenzionato (8 centri)
 - 2248 (+58) Privato
- 82,2% PGS; 8,3% PGD; 9,6 PGS e PGD
- 841 gravidanze su 1.911 ET (44%) ottenute su embrioni biopsiati a fresco (età media 36,1 anni)
- 18 gravidanze su 50 ET (36%) ottenute su embrioni biopsiati dopo scongelamento (età media 34,7 anni)

Chi paga?

Attualmente le tecniche di diagnosi preimpianto risultano escluse dal Servizio Sanitario Nazionale. Su questo fronte, i tribunali stanno imponendo alle Regioni ad inserire la prestazione nei LEA regionali.

Siamo in attesa di una posizione del legislatore e della regione in merito a copertura da parte del SSN e per quali patologie (diagnosi pre-natale).

Tribunale di Milano (2017): ha riconosciuto il diritto di una coppia portatrice di una grave patologia trasmissibile di accedere alla PMA con diagnosi preimpianto a carico del servizio sanitario nazionale



PGT-M

Conclusioni

- ✓ Validata la sua applicazione in coppie con rischio genetico elevato
- ✓ Incremento progressivo del suo utilizzo a scapito delle tecniche di diagnosi invasive pre-natali
- ✓ > 400 anomalie genetiche

In Italia:

- ✓ anche coppie fertili
- ✓ in attesa di una posizione del legislatore in merito a copertura da parte del SSN e per quali patologie (diagnosi pre-natale)

PGT-A

Conclusioni

- ✓ Diffusione mondiale (difficoltà reale censimento)
 - ↑ LBR/ET
 - ↓ % aborto
 - ↓ gravidanze multiple (sET)
- ✓ Applicazione su larga scala meritevole di ulteriori di studi (efficacia, sicurezza e costi)



PGT-M e PGT-A

Conclusioni

- ✓ Organizzabile anche in ambito di SSN
- ✓ Richiede competenze multidisciplinari
- ✓ Possibilità di esecuzione di indagini esterne in service
- ✓ Problema della rimborsabilità da parte del SSN che deve essere risolto dalla politica



Grazie per l'attenzione!



ASSUNTI

- 1. Prospettiva del SSN**
- 2. Cultura a blastocisti**
- 3. eSET**
- 4. PGT-A associata a riduzione relativa del LBR del 5%**
- LBR per età costante indipendentemente dal N. di blastocisti
- Rischio abortività relato all'età nel'approccio convenzionale, pari all'8% nel gruppo PGT-A
- Solo prima gravidanza
- 8. Laboratorio già attivo su PGT-M**
- Rischio OHSS e strategie di prevenzione escluse
- Sopravvivenza blasto allo scongelamento 100%
- Costi supplementazione esclusi perché simili nei due gruppi
- Costi supplementazione simili per aborto e LB
- Aborti: 80% terapia medica, 20% raschiamento
- Decorso ostetrico (inclusi AT) simile
- Diagnosi I trimestre simile
- Impatto su qualità della vita per aborto o infertilità irrisolta esclusi
- Drop-out rate simile

COSTI

Voci di costo	Costo unitario
Congelamento 1 blastocisti in più	€ 135
Biopsia	€ 137
Analisi genetica	€ 400→250
Costi indiretti (counselling genetico – DHL)	€ 58
Embryo-transfer	€ 2,194
Farmaci supplementazione	€ 55
Farmaci supplementazione se gravida	€ 106
Aborto – terapia medica	€ 353
Aborto – terapia chirurgica	€ 952



COSTI

Voci di costo	Costo unitario
Congelamento 1 blastocisti in più	€ 135
Biopsia	€ 137
Analisi genetica	€ 400→250
Costi indiretti (counselling genetico – DHL)	€ 58
Embryo-transfer	€ 2,194
Farmaci supplementazione	€ 55
Farmaci supplementazione se gravida	€ 106
Aborto – terapia medica	€ 353
Aborto – terapia chirurgica	€ 952

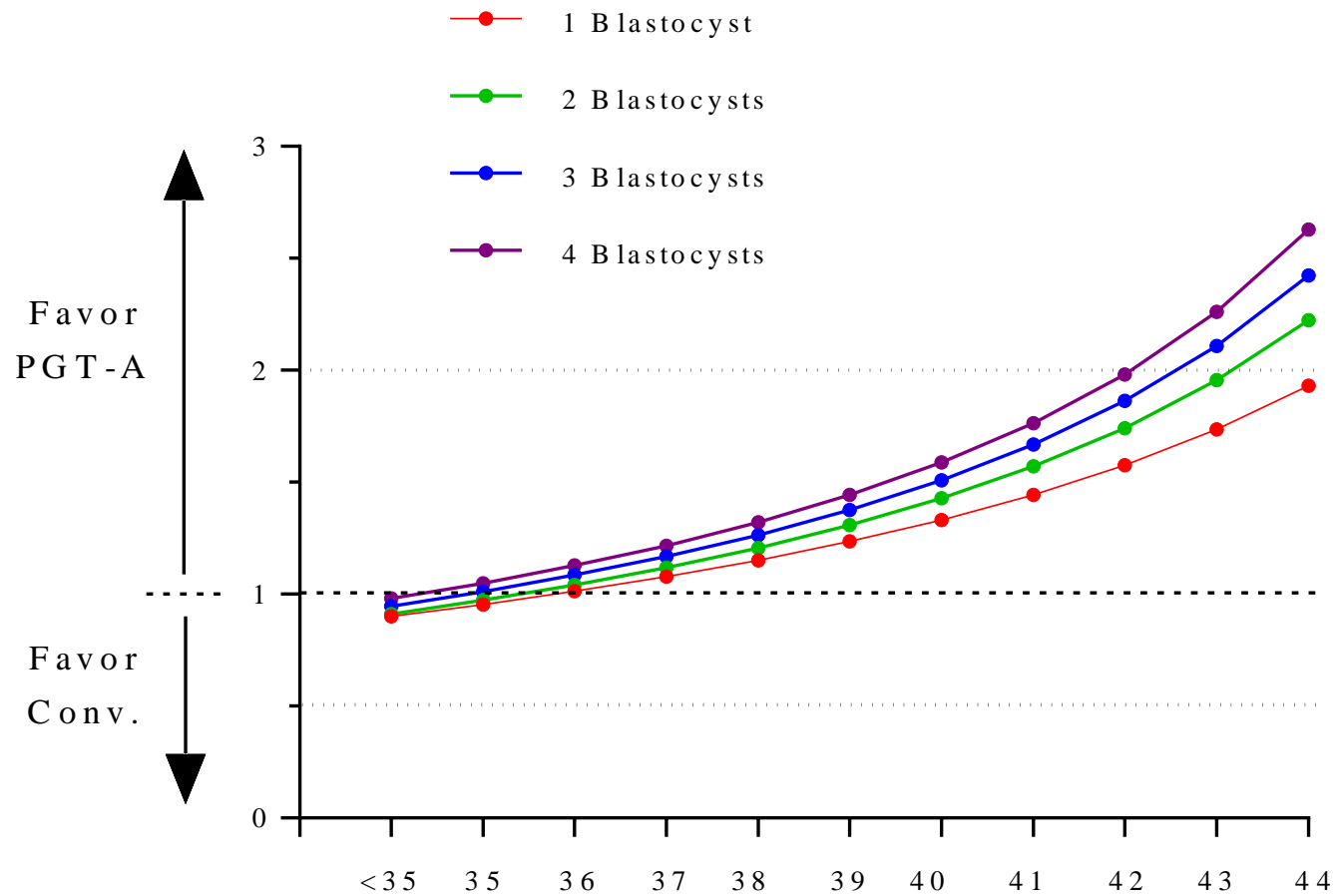


ANALISI DI SENSITIVITÀ

Variabili	Modificazione
Età (anni)	< 35 → 44
Numero di blastocisti	1 → 4
Costo embryo transfer (€)	2,194 → 1,097
Impatto negativo su LBR (% relativa)	5% → 10% → 15%
LBR (% relativa)	-25% e +25%
Costo totale PGT-A (% relativa)	-25% e +25%
<i>(biopsia trasporto, analisi genetica, counselling)</i>	

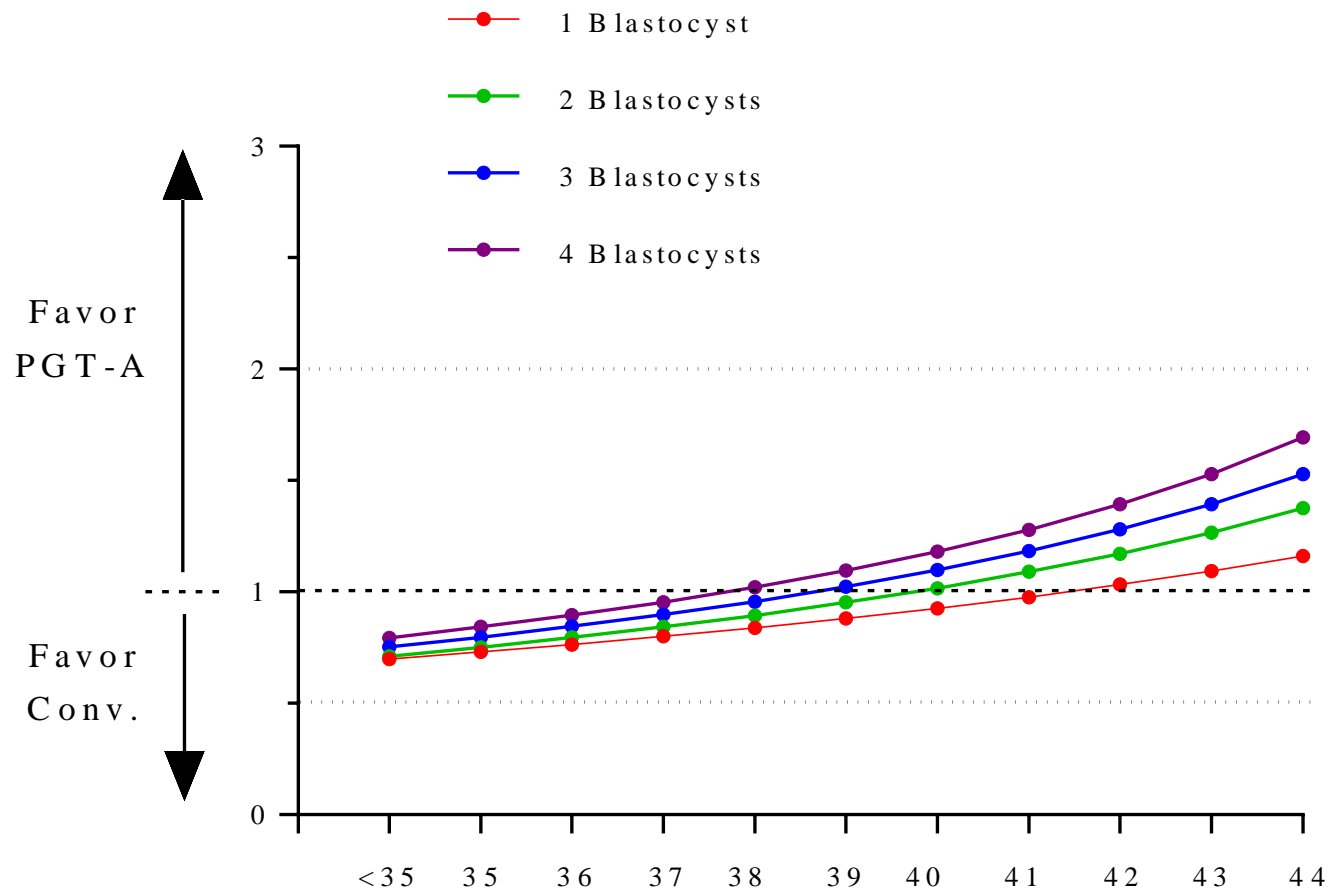


RISULTATI



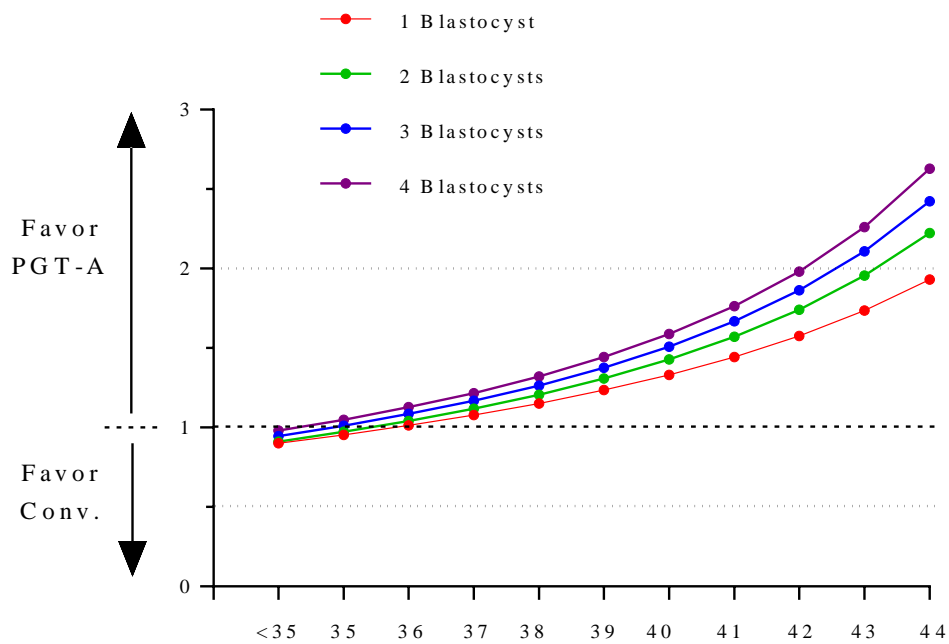
Modello originale

RISULTATI

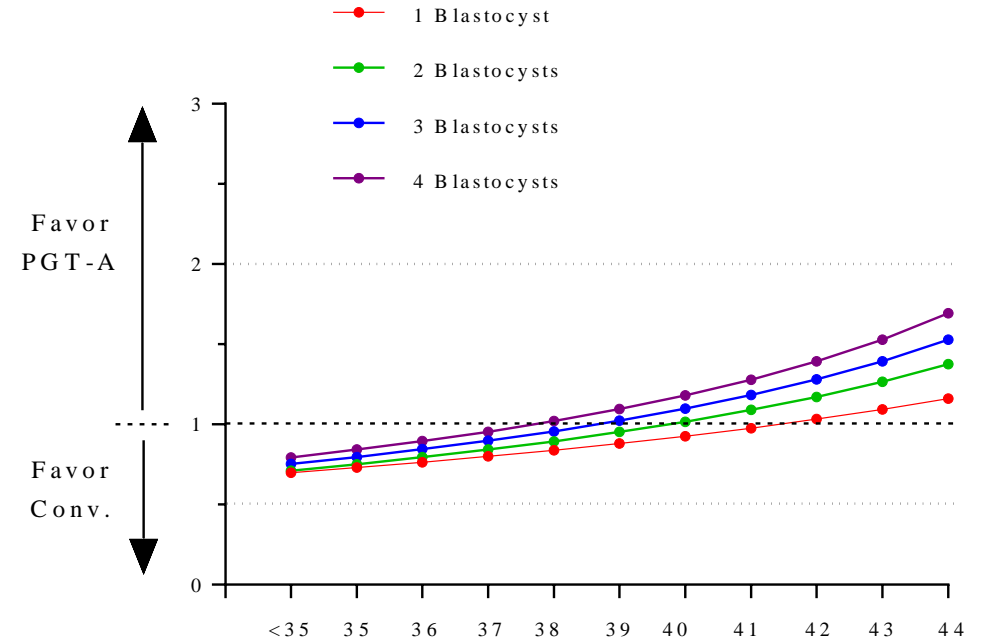


Modello costo ET dimezzato

RISULTATI



Modello originale

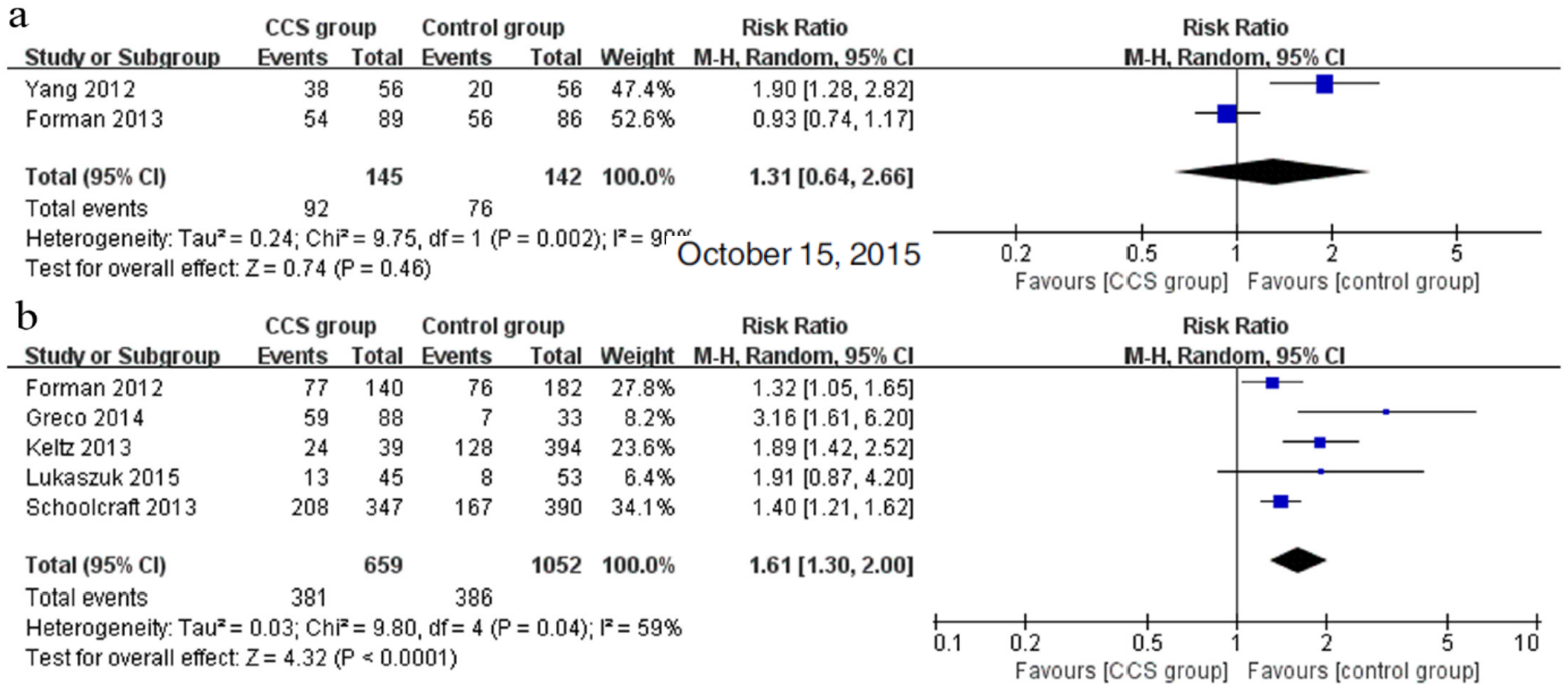


ET dimezzato

Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis

Minghao Chen¹, Shiyou Wei², Junyan Hu³, Song Quan^{1*}

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Centre, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, **2** Thoracic Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, **3** Emergency Department, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China



October 15, 2015

Fig 4. Forest plots showing the results of meta-analysis on ongoing pregnancy comparing the effect of CCS-based PGS and traditional morphological method after IVF/ICSI. (a) Forest plot of pooled RR on ongoing pregnancy of RCTs; (b) Forest plot of pooled RR on ongoing pregnancy of cohort studies.

Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis

Minghao Chen¹, Shiyu Wei², Junyan Hu³, Song Quan^{1*}

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Centre, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, **2** Thoracic Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, **3** Emergency Department, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

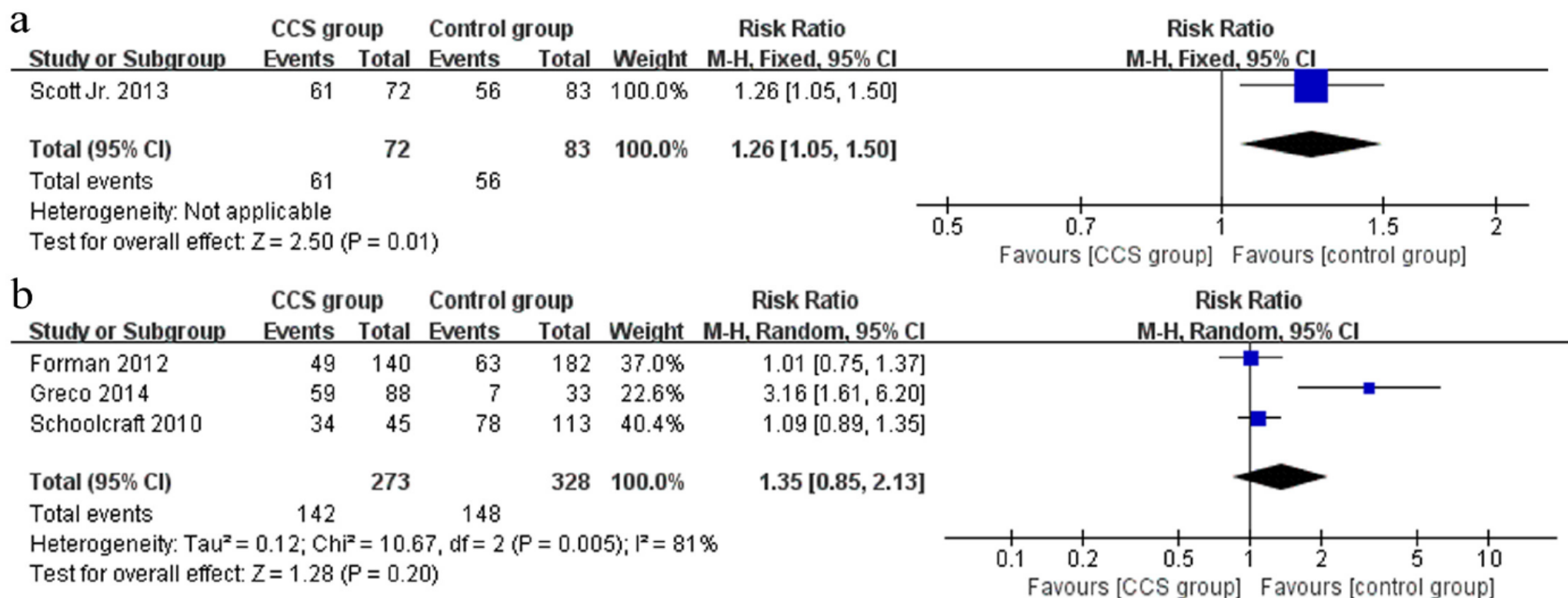


Fig 5. Forest plots showing the results of meta-analysis on live birth comparing the effect of CCS-based PGS and traditional morphological method after IVF/ICSI. (a) Forest plot of pooled RR on live birth of RCTs; (b) Forest plot of pooled RR on live birth of cohort studies.

Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis

Minghao Chen¹, Shiyou Wei², Junyan Hu³, Song Quan^{1*}

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Centre, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, **2** Thoracic Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, **3** Emergency Department, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

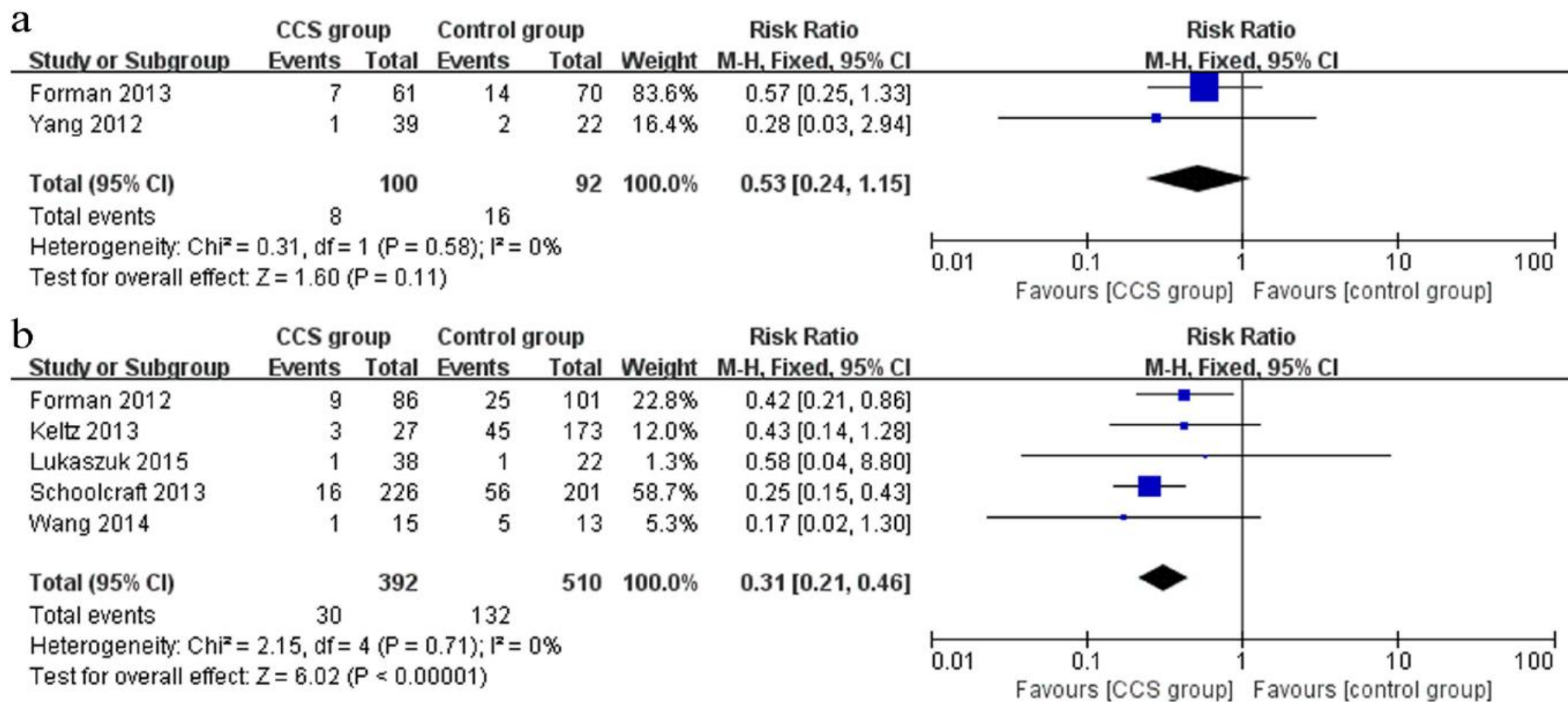


Fig 6. Forest plots showing the results of meta-analysis on miscarriage comparing the effect of CCS-based PGS and traditional morphological method after IVF/ICSI. (a) Forest plot of pooled RR on miscarriage of RCTs; (b) Forest plot of pooled RR on miscarriage of cohort studies.

Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis

Minghao Chen¹*, Shiyu Wei²*, Junyan Hu³*, Song Quan¹*

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Centre, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, **2** Thoracic Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, **3** Emergency Department, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

The traditional morphological method prevents damage caused by the biopsy procedure and cuts the cost of genetic testing while having the potential to provide good cumulative pregnancy and live birth rates. However, the transfer of aneuploid embryos may result in miscarriage, and repeated transfer cycles not only cause emotional stress but also result in extra costs, including the costs of repeated endometrial preparation, monitoring scans and working days loss; such costs can exceed the euploidy testing cost. Although not all euploid embryos detected by CCS-based PGS can lead to successful implantation, but at present, CCS-based PGS appears to be the most reliable method for diagnosing preimplantation embryo viability. With the development of NGS, the cost of PGS may decline significantly, allowing greater access for more patients. Better designed randomized controlled trials are required to provide sufficient evidence regarding the efficiency of CCS-based PGS and to compare this technology to other methods used to evaluate preimplantation embryo viability.

PGT-A

The ESHRE PGD Consortium linee guida 2013

Further research is needed to improve embryo selection to facilitate single embryo transfers.

Embryo selection is based on the assessment of developmental stage and morphological grading criteria in the laboratory. These features are indicative of implantation potential, though the predictive accuracy is relatively poor. However, if prediction of implantation potential could be improved, this would facilitate embryo selection for single rather than double embryo transfer.

PGT-A

ESHRE PGD Consortium

PRIMO REPORT: pubblicato nel 1999 (16 centri - 392 cicli PGD; 302 embryo transfers e 66 gravidanze cliniche)

ULTIMO REPORT: cicli da Gennaio 2011 a Dicembre 2012 con follow up delle gravidanze a Ottobre 2013.

71 centri

11'637 cicli PGD/PGS

4% analisi a blastocisti

85% FISH

STUDIO ESTEEM



PGT-A ESTEEM

- ✓ Giugno 2012 - Dicembre 2016
 - ✓ 205 PGT-A vs 191 controlli
 - ✓ a CGH
 - ✓ Analisi dei globuli polari
 - ✓ Donne tra 36-40 anni
-
- ✓ LIVE BIRTH RATE al primo ciclo 24% ; no ≠

PGT-A CDC

NASS: 98% di tutte le procedure eseguite negli Stati Uniti (web-based data collection).

Ultimi dati pubblicati a Febbraio 2018 si riferiscono all'anno 2015, non riportano indicazioni sull'uso di PGD/PGS



PGT-A NASS

Analisi dei dati anni 2011 – 2012

9'833 PGD / 97'069 cicli totali

56 % per PGT-A

15% PGT-M

29% altro

No ≠ CPR o LBR < 35 anni

OR per aborto 35-37 anni : a OR 0.62 (95% CI, 0.45-0.87)

OR per aborto >37 anni : a OR 0.55 (95% CI, 0.43-0.70)

OR per CPR >37 anni : a OR 1.18 (95% CI, 1.05-1.34)

OR per LBR>37 anni : a OR 1.43 (95% CI, 1.26-1.62)

OR per MBD >37 anni : a OR 1.98 (95% CI, 1.52-2.57)

PGT-A

SART – National Summary Report

PATIENT'S OWN EGGS
FINAL PRIMARY OUTCOME PER EGG RETRIEVAL CYCLE



	Age of woman				
	< 35	35 - 37	38 - 40	41 - 42	> 42
Number of cycle starts	8010	5973	6610	3599	2009
Singletons	38.4 %	33.2 %	20.5 %	14.0 %	0.0 %
Twins	5.5 %	4.5 %	3.0 %	1.6 %	0.3 %
Triplets or more	0.2 %	0.1 %	0.0 %	0 %	0 %
Live Births	44.1 %	37.8 %	29.5 %	16.5 %	7.3 %
(Confidence Range)	(43.0 - 45.2)	(36.6 - 39.0)	(28.4 - 30.6)	(15.3 - 17.7)	(6.1 - 8.4)

https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultiYear.aspx?reportingYear=2015

PGT-A

SART – National Summary Report

PATIENT'S OWN EGGS
FINAL SUBSEQUENT OUTCOME (FROZEN CYCLES)



	Age of woman				
	< 35	35 - 37	38 - 40	41 - 42	> 42
Number of thaw procedures	2320	1581	1303	529	317
Singletons	38.2 %	38.0 %	38.1 %	34.0 %	39.4 %
Twins	6.2 %	5.8 %	4.1 %	5.1 %	0.9 %
Triplets or more	0.0 %	0.1 %	0 %	0 %	0 %
Live births	44.5 %	44.5 %	42.2 %	39.7 %	40.4 %
(Confidence Range)	(42.5 - 46.5)	(42.0 - 46.9)	(39.5 - 44.9)	(35.5 - 43.9)	(35.0 - 45.8)

https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultiYear.aspx?reportingYear=2015

PGT-A

Registro PMA ISS

RELAZIONE DEL MINISTRO DELLA SALUTE AL PARLAMENTO SULLO STATO DI ATTUAZIONE DELLA LEGGE CONTENENTE NORME IN MATERIA DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Attività anno 2016 centri procreazione medicalmente assistita

35 centri:

23 privati (81%)

8 privati convenzionati (16,5%)

4 pubblici (2,5%) → LOMBARDIA

LAZIO

SARDEGNA

TOSCANA

PGT-A

Registro PMA ISS

53'906 cicli FIVET /ICSI totali

2'242 (4 %) indagini genetiche:

8% PGD

85% PGS

7%PGD+PGS

582 (26 %) parti:

16 gemellari

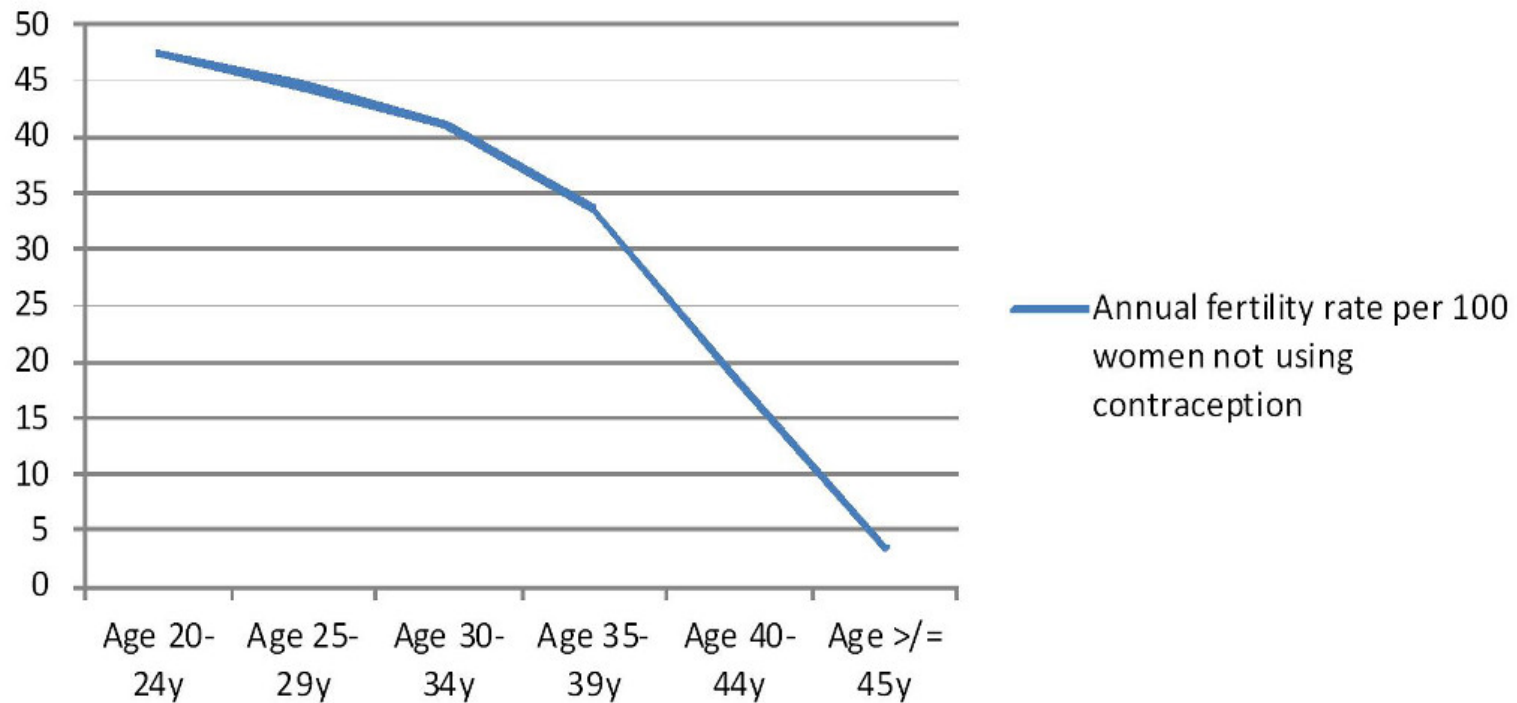
2 trigemini



PGT-A

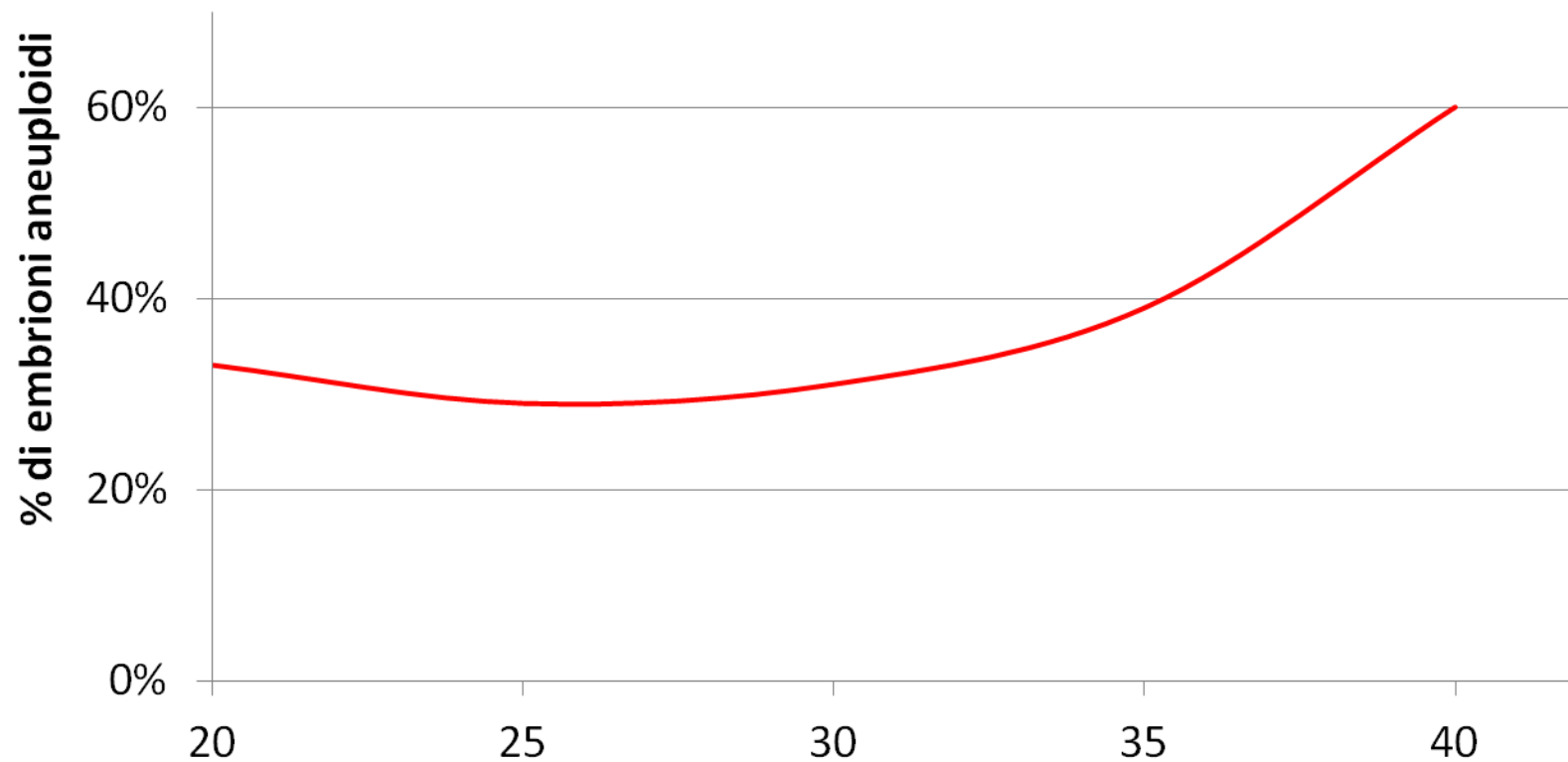
Razionale

Annual fertility rate per 100 women not using contraception



PGT-A Razionale

Dati da > 50'000 blastocisti



Età femminile

Dagan Wells, COGEN 2018