

**EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE
INFORME PARA LA REALIZACIÓN DE
TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO GENÉTICO
PREIMPLANTACIONAL**

**Comisión Nacional de Reproducción Humana
Asistida**

Abril 2021

Aprobado por el Pleno el 14 de abril de 2021

CONTENIDO

CONTENIDO	2
JUSTIFICACIÓN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Requisitos documentales	6
1.2. Listados de verificación de requisitos documentales	6
1.3. Modelo de presentación de solicitudes de informe	6
2. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE INFORME	7
3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT).....	8
4. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL CON FINES TERAPEUTICOS PARA TERCEROS (PGT + HLA).....	13
5. EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS ESTRUCTURALES (PGT-SR) A NIVEL MOLECULAR MEDIANTE MICROARRAYS.....	15
5.1. Criterios de evaluación de las solicitudes de Test Genético Preimplantacional para reordenamientos cromosómicos estructurales (PGT-SR) a nivel molecular mediante microarrays. ...	16
ANEXOS.....	18
ANEXO 1: Requisitos documentales para la solicitud de informes de la CNRHA	18
ANEXO 2: Listados de verificación de requisitos documentales.....	25
ANEXO 3: Modelo de presentación de solicitudes de informe para la autorización de técnicas de PGT	30
ANEXO 4: Tabla de valoración de los criterios guía	31

ABREVIATURAS

SNS	Sistema Nacional de Salud
GT	Grupo de trabajo
PGT	Diagnóstico genético preimplantacional (por sus siglas en inglés)
PGT-M	Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas
PGT-SR	Test Genético Preimplantacional para reordenamientos estructurales
CNVs	Variante en el Número de Copia
CTP	Comité Técnico Permanente
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida

JUSTIFICACIÓN

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, en adelante la Comisión, es un órgano colegiado, de carácter permanente y consultivo, adscrito al Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia de la Secretaría General de Sanidad. La adscripción mencionada viene recogida en el Real Decreto 454/2020, de 10 de marzo, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, y se modifica el Real Decreto 139/2020, de 28 de enero, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales (artículo 2.4).

La Comisión está regulada por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida y el Real Decreto 42/2010, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión.

Las líneas estratégicas y objetivos generales de la Comisión son:

- a) Asesorar y orientar sobre la utilización de las técnicas de reproducción humana asistida (TRA).
- b) Contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia.
- c) Elaborar criterios funcionales y estructurales de los centros y servicios donde las técnicas se realizan.

La Comisión tiene encomendada la función de realizar informes preceptivos previos ante los siguientes supuestos:

- Autorización de técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGT) con finalidades no contempladas en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo.
- Autorización de técnicas de PGT en combinación con la determinación de antígenos de histocompatibilidad (PGT) con fines terapéuticos para terceros.
- Autorización de proyectos de investigación (PI) relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida.
- Autorización de la aplicación de técnicas experimentales (TE) como es la reinserción de tejido ovárico crioconservado o criopreservado.

La documentación para la solicitud de autorización de realización de estas técnicas debe ser enviada por los centros y servicios de RHA a las autoridades sanitarias correspondientes de cada comunidad autónoma, que serán las encargadas de remitirla, junto con una solicitud de informe, a la Secretaría de la Comisión.

Como parte del procedimiento de evaluación de las solicitudes de informe para la realización de técnicas de PGT y PGT+HLA, se han elaborado distintos documentos que recogen los criterios que se tienen en cuenta a la hora de abordar el análisis y evaluación de cada uno de los casos para los que se solicita informe preceptivo de la Comisión, y que se recogen a continuación.

Estos criterios pueden estar sujetos a cambios o revisiones según se disponga de nuevas evidencias científicas, cambios normativos, etc.

1. INTRODUCCIÓN

El PGT es una técnica utilizada junto con la Fecundación in Vitro (FIV), cuyo propósito es seleccionar aquellos preembriones libres de la alteración genética o cromosómica estudiada en cada caso y embriones histocompatibles. La técnica de PGT es el resultado de la combinación de:

1. Fecundación in Vitro con/sin microinyección espermática.
2. Biopsia del corpúsculo polar o de células embrionarias.
3. Técnicas de Diagnóstico Genético.

Las indicaciones más frecuentes son:

- * Alteraciones genéticas paternas/maternas transmisibles:
 - Enfermedades que afectan a un solo gen o monogénicas (dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X), cuya mutación es conocida y puede ser analizada.
 - Trastornos ligados al cromosoma X, cuyo gen no es conocido o sufre cierta heterogenicidad, pero se evita con selección de sexo.
 - Anomalías cromosómicas estructurales, como translocaciones recíprocas, robertsonianas u otras CNVs submicroscópicas.
- * Screening de aneuploidías:
 - Abortos de repetición
 - Fallo repetido de Implantación
 - Edad materna avanzada
 - Alteraciones cromosómicas en espermatozoides
- * Otras:
 - Tipaje HLA (histocompatibilidad)

El proceso de evaluación y emisión de informes de la Comisión en relación a las solicitudes de informe consta de los siguientes pasos:

- Una primera evaluación realizada por la Secretaría de la Comisión en base a los requisitos documentales aprobados por la Comisión en enero de 2021.
- El Comité Técnico Permanente (CTP), órgano técnico de la Comisión, es el encargado de estudiar, analizar y evaluar cada solicitud recibida y de realizar una propuesta de informe (favorable o desfavorable). Desde mayo de 2016, por acuerdo de la Comisión, es preciso disponer de un informe clínico realizado por asesores clínicos externos relativo a las enfermedades susceptibles de PGT, de forma previa a la evaluación que realiza el CTP. Según el reglamento interno de la Comisión, este Comité se reunirá como mínimo cada tres meses de forma presencial o por audioconferencia.
- Valoración de la propuesta de informe realizada por el CTP por el resto de vocales del Pleno de la Comisión, elaborándose posteriormente el informe final. Los acuerdos del Pleno para la emisión de los informes finales se adoptan por medios electrónicos, conforme a lo previsto en el artículo 17 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.
- El informe final, acordado por el Pleno, es remitido desde la Secretaría de la Comisión a la autoridad sanitaria de la comunidad autónoma correspondiente, que será quien resuelva sobre

la autorización para la realización de las técnicas de PGT de cada caso e informe a la entidad solicitante correspondiente.

1.1. Requisitos documentales

Con el objeto de facilitar el correcto análisis y evaluación de las solicitudes recibidas y que la información aportada por los centros y servicios de RHA fuera lo más homogénea posible, en febrero de 2015, la Comisión acordó unos requisitos documentales para las solicitudes de informe en relación a la autorización de técnicas de PGT y PGT+HLA.

Desde que fueran aprobados estos requisitos documentales en febrero de 2015, se han actualizado en 2 ocasiones, mayo de 2019 y enero 2021 (Anexo 1)

Dichos documentos están accesibles en la Web de la Comisión (<https://cnrha.sanidad.gob.es/>).

1.2. Listados de verificación de requisitos documentales

Para facilitar el cumplimiento de estos requisitos a los centros o servicios de RHA que solicitan estas autorizaciones, se elaboraron unos listados de verificación de la documentación para cada uno de los distintos tipos de solicitud (Anexo 2):

- Solicitudes de informe de la CNRHA para la autorización de técnicas de PGT.
- Solicitudes de informe de la CNRHA para la autorización de técnicas de PGT+HLA.
- Solicitudes de informe de la CNRHA para la autorización de proyectos de investigación (PI).
- Solicitudes de informe de la CNRHA para la autorización de aplicación de técnicas experimentales (TE): inserción de tejido ovárico criopreservado.

Esta documentación esta accesible en la Web de la Comisión (<https://cnrha.sanidad.gob.es/>).

1.3. Modelo de presentación de solicitudes de informe

En 2017 se elaboró y envió a todas las CCAA un modelo de presentación de solicitudes de informe que debería ser cumplimentado por los centros y servicios de RHA solicitantes, o en su defecto, por las autoridades competentes.

Dicho documento también se encuentra disponible en la Web de la Comisión (<https://cnrha.sanidad.gob.es/>). En el Anexo 3 se incluye el modelo de presentación de solicitudes de informe.

2. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE INFORME

La Comisión cuenta con un órgano técnico, el Comité Técnico Permanente, que es el encargado de estudiar, analizar y evaluar cada solicitud recibida y de realizar una propuesta de informe que posteriormente es elevada al Pleno.

El CTP elaboró una guía de criterios para la evaluación de las solicitudes de técnicas PGT y PGT+HLA, la cual fue presentada en la sesión plenaria del 11 de mayo de 2016.

Esta guía fue elaborada teniendo en cuenta las recomendaciones de sociedades científicas internacionales, como la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESRHE) y la Americana Society for Reproductive Medicine (ASRM), las prácticas llevadas a cabo por la autoridad británica (Human Fertilisation and Embriology Authority) en temas de reproducción, las recomendaciones de sociedades científicas nacionales, como la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), y las recomendaciones que han emitido algunas CCAA.

Si bien, en el texto completo de la guía se especifica el contenido incluido en cada criterio, así como un apartado sobre el marco conceptual que apoya a la interpretación de los criterios empleados.

Para cada solicitud de informe, el CTP completa, de forma sistemática, una tabla de valoración exponiendo si se cumplen o no los criterios de evaluación. Esta tabla, junto con la propuesta de informe que elabora el CTP, es enviada al resto de vocales del Pleno cuando realizan su valoración (Anexo 4).

3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT)

A. ¿Existe un riesgo significativo de que el recién nacido padezca o desarrolle la enfermedad?

1. ¿La mutación detectada en el progenitor es patogénica?

- ¿Se ha identificado el gen implicado y la mutación¹ responsable?
- ¿Existe certeza de la relación fenotipo/genotipo?
- ¿Se considera suficientemente establecida la asociación causal entre la mutación y el fenotipo? (según criterios de consenso establecidos más allá de la descripción de casos de agregación familiar).

Criterio de exclusión:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ No existe certeza de la relación fenotipo/genotipo.○ La mutación no es patogénica/probablemente patogénica². |
|--|

2. ¿Existe riesgo significativo de que la mutación esté presente en el embrión?

- ¿Tiene una base genética conocida?
- ¿Tipo de herencia?
 - Si es una enfermedad autosómica dominante, la mutación debe ser identificada en uno de los progenitores.
 - Si es una enfermedad autosómica recesiva, la mutación debe ser identificada en ambos progenitores.
 - Si es una enfermedad recesiva y sólo se ha identificado la mutación en uno de los progenitores, o es una enfermedad con herencia ligada a X o una enfermedad autosómica dominante en las que se pretenda diagnóstico indirecto, debe indicarse si el genotipo patológico se debe a un único gen y existe historia familiar para poder identificar el haplotipo causante de la mutación.
 - Si es una enfermedad mitocondrial, y la mutación muestra homoplasmia pero la penetrancia depende del sexo, debe indicarse la estrategia a seguir.
- ¿Tiene un alto riesgo de transmisión?
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 10% para enfermedades cromosómicas.
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 25% para enfermedades monogénicas recesivas.
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 50% para enfermedades monogénicas dominantes.

¹ Se considera “Mutación” a las Variantes Patogénicas o Probablemente Patogénicas, excluyéndose VUS (Variante de Significado Incierto, VSI o “VUS” por sus siglas en inglés).

² Para su clasificación como patogénica, se utilizan los siguientes criterios:

1. Clasificación de variantes según las recomendaciones de ACMG/AMP 2015.
2. Se consideran aptas para el PGT-M solamente variantes clasificadas como Patogénicas o Probablemente Patogénicas.
3. VUS (Variante de Significado Incierto, VSI o “VUS” por sus siglas en inglés) no se consideran aceptables para PGT-M.

- Riesgo de transmisión igual o mayor al 25% para las enfermedades ligadas al X. En las enfermedades con herencia ligada a X, en las que la mujer no padece el trastorno pero puede transmitir el genotipo causal a la descendencia masculina, sí se admite el diagnóstico indirecto mediante estudios de ligamiento para la identificación del haplotipo de origen femenino.
- ¿La penetrancia es elevada?
 - En los casos en los que la penetrancia sea incompleta, se estimará siempre el peor escenario posible, y la decisión se basará en la mayor penetrancia.
- En caso de que resulte relevante para la estimación del riesgo de aparición del fenotipo ¿Existen antecedentes familiares? (excepto para mutaciones de novo)
 - ¿Existe algún otro caso en la familia? ¿edad de aparición? ¿generaciones afectadas? ¿Se han estudiado los familiares afectos? ¿presentan la misma mutación?
 - En las enfermedades recesivas o ligadas a X cuando solo se ha identificado la mutación en uno de los progenitores, es aceptable llevar a cabo la selección embrionaria si el genotipo patológico se debe a un único gen y existe suficiente historia familiar para poder identificar el haplotipo causante de la mutación.

Criterio de exclusión:

- Diagnóstico genético desconocido o incierto.
- Heterogeneidad genética o molecular que impida un diagnóstico de certeza.
- Modo de herencia desconocido o incierto.
- Enfermedades multifactoriales.
- Trastorno genético con bajo riesgo de transmisión (menor al 10%).
- Baja penetrancia.

B. ¿La enfermedad es de aparición precoz?

1. ¿La edad de inicio o aparición es precoz³?

- ¿La aparición se considera precoz?
- ¿Afecta a la capacidad del embrión de nacer vivo?
- ¿Aparece en la infancia?
- ¿Aparece en las primeras décadas de edad adulta?

C. ¿La enfermedad es una condición médica lo suficientemente grave?

El PGT está justificado cuando la enfermedad es grave y no están disponibles tratamientos efectivos o curativos.

Los casos en los que la enfermedad aparezca en la edad adulta, presente penetrancia incompleta o expresividad variable, deben ser estudiados con especial detenimiento.

1. ¿El pronóstico vital o funcional, determinado por la afectación de la esperanza y/o calidad de vida, es desfavorable?

³ Se entiende por precoz, en aplicación del criterio acordado por el GT asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT y aceptado por el CTP: Enfermedad que acontezca en un rango de edad más temprano que el de la población en general.

- ¿Se trata de una enfermedad grave?
 - Evaluar el sufrimiento.
 - En los casos en los que el fenotipo sea variable y el rango de la enfermedad sea de medio a grave, se estimará siempre el peor escenario posible, y la decisión se basará en los peores síntomas que puedan aparecer.
 - Como consecuencia de esta enfermedad se esperan graves problemas de salud.
- ¿Es un trastorno crónico?
- ¿Tiene un carácter degenerativo?
 - Evaluar la velocidad de degeneración.
- ¿Implica una discapacidad sensorial, motora o mental?
 - Evaluar el alcance de las deficiencias intelectuales.

Criterio de exclusión:

- La enfermedad no compromete la calidad de vida de los afectos (no es grave ni crónica).
- La enfermedad no causa una grave discapacidad mental, física o sensorial.
- La enfermedad no tiene un carácter degenerativo y condiciona una mortalidad precoz.
- La enfermedad no causa efectos graves en la salud ni en el nacimiento ni en la infancia ni en la edad adulta.

2. ¿Existen métodos de prevención de la enfermedad en portadores del genotipo?

- ¿Hay opciones para evitarla?
- ¿Existen opciones para aminorar la gravedad de la enfermedad en portadores del fenotipo?
- ¿Hay opciones para mejorar el pronóstico si no es posible evitar su aparición?

Criterio de exclusión:

- Existencia de otros métodos preventivos considerados aceptables (en términos de efectividad y riesgo).

3. ¿Existen opciones terapéuticas efectivas?

- ¿Existen tratamientos médicos o quirúrgicos curativos?
- En caso de existir tratamientos efectivos ¿son agresivos o comprometen la calidad de vida?

Criterio de exclusión:

- Existencia de tratamientos curativos que no comprometan la calidad de vida, que sean accesibles y que tengan eficiencia demostrada.

4. Apoyo social disponible y circunstancias familiares.

- Valoración de las circunstancias familiares
 - En ocasiones, puede ser necesario disponer de un informe emitido por médico de familia, psicólogo o asistente social en el que se acredite la capacidad de los interesados y su entorno familiar para el cuidado del recién nacido.

Criterio de exclusión:

- Parejas/personas que no tengan capacidad para el cuidado del recién nacido.

D. ¿Son viables las técnicas de reproducción asistida (TRA)?

1. ¿Hay ausencia de contraindicaciones para la gestación?

- ¿El riesgo de una eventual gestación se considera aceptable?

Hay situaciones en las que una gestación no puede contraindicarse taxativamente, pero en las que el riesgo materno asociado a la gestación está incrementado por la edad o por la condición basal de la paciente.

Criterio de exclusión:

- Contraindicaciones para la gestación (posibles complicaciones severas durante el embarazo que pongan en grave riesgo a la madre o al feto).
- Contraindicaciones para los tratamientos de RHA (posibles complicaciones severas durante la estimulación o la punción ovárica).

2. ¿El pronóstico reproductivo de la pareja es favorable?

- Valorar capacidad reproductiva de la mujer con especial atención a la edad, reserva ovárica, patología uterina y patología sistémica crónica.
 - La reserva folicular se considera limitante para poder realizar PGT aunque se puedan acumular ovocitos. La asociación de edad superior a 40 años y baja reserva (AMH <1) hace muy poco probable la posibilidad de obtener suficientes embriones para poder biopsiar, y empeora en mujeres con 42 años o más.
- Valorar la capacidad reproductiva del hombre con especial referencia a la calidad seminal.
 - Las alteraciones seminales severas no son un obstáculo absoluto para la aplicación de técnicas de reproducción asistida, la mayoría tan solo son una indicación de ICSI.
- Valorar historial reproductivo de la pareja.

Criterio de exclusión:

- Edad materna avanzada (igual o mayor de 45 años)⁴.
- Patología uterina severa no corregible y que pueda afectar seriamente a las posibilidades de tener una gestación a término: Malformaciones uterinas severas no operables, Síndrome de Asherman severo no corregible, etc.
- Azoospermias secretoras en las que no se detecten espermatozoides testiculares maduros, salvo que se use un banco de semen.
- Factores de riesgo gestacional relacionados con patología sistémica o genital, que determinen incremento no aceptable de la probabilidad de complicación de la gestación.
- Mujeres con signos y síntomas graves de la enfermedad autosómica dominante o ligada al X que se quiere testar, que pueda influenciar en la gestación.
- El progenitor afecto tiene graves problemas físicos, mentales, psicológicos o psiquiátricos relacionados con la enfermedad en cuestión que le incapacita para el cuidado del recién nacido.

⁴ Si bien, no hay evidencia para poner una edad determinada, con más de 43 años la tasa de gestación es del 1% y por encima de 45 años casi indetectable, este límite máximo puede ampliarse hasta los 50 años de edad (que se asume como recomendación de límite máximo en TRA) en determinados casos, PGT por causa masculina (varón portador de la alteración genética) y ovodon, mujer afecta y ovocitos vitrificados a edad más temprana....

E. ¿El diagnóstico genético es técnicamente posible?

1. ¿La fiabilidad del diagnóstico es elevada?

- Valoración crítica de la probabilidad de análisis erróneo o no concluyente.
 - ¿La técnica que se empleará para el PGT es la adecuada?
 - ¿El estudio es fiable respecto a la identificación de la diana que se pretende detectar?
 - Posibilidades reales de prevención con la técnica, es decir, posibilidades de obtener nacido vivo libre del genotipo de riesgo.
 - ¿Se espera una frecuencia de diagnóstico erróneo o no concluyente superior al 2%?
 - En caso de ser requerido, ¿el estudio de informatividad de la metodología molecular de detección del genotipo de riesgo es válido?

Criterio de exclusión:

- El diagnóstico no es técnicamente factible.
- El diagnóstico genético es poco seguro o incierto.
- El diagnóstico no es fiable, tasas de error mayores al 2%.

2. ¿Las posibilidades de éxito son aceptables?

- Las probabilidades de éxito de gestación por transferencia en un ciclo de FIV+PGT del caso concreto están en promedio o por encima de las probabilidades de éxito establecidas.

Criterio de exclusión:

- Posibilidades de éxito no aceptables.

4. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL CON FINES TERAPEUTICOS PARA TERCEROS (PGT + HLA)

A. ¿Existe un riesgo significativo de que el recién nacido padezca o desarrolle la enfermedad?

Ver apartado anterior.

B. ¿La enfermedad es de aparición precoz?

Ver apartado anterior.

C. ¿La enfermedad es una condición médica lo suficientemente grave?

Ver apartado anterior.

D. ¿Son viables las técnicas de reproducción asistida (TRA)?

Ver apartado anterior.

E. ¿El diagnóstico genético es técnicamente posible?

Ver apartado anterior.

F. ¿Es la mejor alternativa terapéutica?

3. ¿La enfermedad es subsidiaria de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos?

- ¿Existe indicación de TPH alogénico?
- ¿Hay tiempo suficiente para generar un hermano HLA idéntico que sea fuente de las células madre para el trasplante?
 - Estado actual y esperanza de vida alta del niño afecto (teniendo en cuenta el tiempo que requiere el PGT, el embarazo y el procedimiento de solicitud de autorización a la CNRHA.

Criterio de exclusión:

- Ausencia de enfermedad genética o una enfermedad maligna.
- El trasplante se tiene que llevar a cabo en un tiempo menor del que se precisa para generar el hermano HLA idéntico.

4. ¿La mejor opción es la realización de este trasplante a partir de un hermano HLA idéntico?

- No existe un hermano HLA idéntico.
- No existe un donante no emparentado aceptable según los criterios del REDMO.
- El equipo médico responsable solo acepta realizar el trasplante con un hermano HLA idéntico.

Criterio de exclusión:

- Existe un hermano HLA idéntico.

5. ¿Informe de la ONT favorable?

- Se considera aceptable la selección embrionaria para la obtención de donante de precursores hematopoyéticos para tratamiento de tercero afecto según el Comité de Expertos dependiente de la Subcomisión de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

Criterio de exclusión:

- Informe del Comité de Expertos dependiente de la Subcomisión de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos desfavorable.

6. ¿Es técnicamente posible?

- Es posible combinar el tipaje HLA con la detección de la mutación.

7. ¿Las posibilidades de éxito son aceptables?

La medida del éxito en estos casos no es sólo el nacimiento de un niño libre del genotipo de riesgo, sino capaz de ser donante de precursores hematopoyéticos útiles para el tratamiento del hermano afecto. Considerando la escasez de datos publicados acerca de la efectividad de estas terapias, es necesario que el equipo responsable de la atención al paciente afectado por la condición que se pretende tratar responda adecuadamente a las siguientes cuestiones:

- ¿Es la mejor alternativa existente para el tratamiento del paciente afecto?
- ¿Existe compromiso por parte de un centro especializado en trasplante de progenitores hematopoyéticos de realizar este procedimiento en caso de que se genere un hermano HLA idéntico?

Criterio de exclusión:

- Existencia de una mejor alternativa terapéutica.
- No hay compromiso del centro de la realización del trasplante.

5. EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS ESTRUCTURALES (PGT-SR) A NIVEL MOLECULAR MEDIANTE MICROARRAYS

La incorporación de la tecnología de microarrays al diagnóstico genético, hace unos años, ha permitido identificar CNVs - Variantes en el Número de Copia a nivel submicroscópico - (microdeleciones o microduplicaciones) responsables de distintas patologías que son diagnosticadas, fundamentalmente en la edad infantil, y, algunas, mediante diagnóstico prenatal.

Muchas de estas CNVs están presentes en alguno de los progenitores, que son sanos, por lo que son CNVs de penetrancia incompleta, lo que dificulta el asesoramiento genético, especialmente en lo que se refiere al riesgo de recurrencia.

La llegada a la Comisión de solicitudes para Test Genético Preimplantacional para reordenamientos estructurales (PGT-SR), por CNVs identificadas, a nivel molecular, mediante microarrays y las dificultades para evaluar estos casos nuevos con los criterios existentes para Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M), ha llevado a la constitución de un grupo de expertos que elabore y consensue unos criterios de evaluación para este tipo de solicitudes.

Todos los miembros del grupo de trabajo han efectuado una declaración de actividades e intereses y de confidencialidad.

El grupo de expertos celebró su primera reunión de forma presencial el 26 de abril de 2019, en la que sus miembros acordaron los objetivos fundamentales del grupo: informar y asesorar a la Comisión sobre los criterios para la evaluación de las solicitudes de PGT-SR a nivel molecular mediante microarrays, y proponer criterios de exclusión.

Asimismo, el grupo acuerda trabajar por correo electrónico, para elaborar un documento en el que se aborden estas cuestiones, al que los distintos miembros irán realizando las consideraciones oportunas, y se vuelve a reunir de forma presencial el 12 de septiembre de 2019 para presentar el informe de consenso elaborado por el grupo.

El documento elaborado por el grupo de expertos se presentó a los miembros del Comité Técnico Permanente, órgano técnico de la Comisión encargado de estudiar, analizar y evaluar cada solicitud recibida y de realizar una propuesta de informe que posteriormente es elevada al Pleno, en la reunión del 11 de octubre de 2019.

5.1. Criterios de evaluación de las solicitudes de Test Genético Preimplantacional para reordenamientos cromosómicos estructurales (PGT-SR) a nivel molecular mediante microarrays.

G. ¿La CNV detectada en el progenitor es patogénica/probablemente patogénica?

- ¿Se ha identificado el locus implicado y el tipo de CNV (duplicación/delección) asociada? ¿Existe certeza de la relación fenotipo/genotipo?
 - Se acepta como certeza que la duplicación o delección esté claramente identificada en la base de datos OMIM (www.omim.org) asociada a un síndrome de duplicación o microdelección conocido.
 - En caso de que no exista una referencia en OMIM, se aceptará una relación fenotipo/genotipo basada en bibliografía disponible (mínimo dos referencias primarias indexadas y/o un estudio clínico de 5 o más pacientes descritos)
 - Si no cumple criterio anterior, para considerarse patogénica o probablemente patogénica debe afectar a genes OMIM asociados a herencia autosómico dominante y en los que se haya descrito haploinsuficiencia (en el caso de delecciones).
- ¿Se considera suficientemente establecida la asociación causal entre la CNV y el fenotipo?
- ¿La penetrancia es elevada?
 - En los casos en los que la penetrancia sea incompleta, se estimará siempre el peor escenario posible (máxima expresión fenotípica), y la decisión se basará en la mayor penetrancia indicada en los intervalos de confianza. La penetrancia será un carácter exclusivo de aceptación, con los siguientes supuestos:
 - >20% aceptación
 - 10%-20% evaluación
 - <10% no aceptación
- En caso de que resulte relevante para la estimación del riesgo de aparición del fenotipo ¿Existen antecedentes familiares? (excepto para CNV *de novo*)
 - ¿Existe algún otro caso en la familia? ¿Edad de aparición? ¿Generaciones afectadas? ¿Se han estudiado los familiares afectos? ¿Presentan la misma CNV? (en este aspecto hay que tener muy en cuenta la posibilidad de un fenotipo más sutil en otros miembros de la familia)
 - En las enfermedades recesivas o ligadas a X cuando solo se ha identificado la mutación en uno de los progenitores, es aceptable llevar a cabo la selección embrionaria si el genotipo patológico se debe a un único gen y existe suficiente historia familiar para poder identificar el haplotipo causante de la mutación.

Criterios de Exclusión:

- La CNV no es patogénica/ probablemente patogénica.
- No existe certeza de la relación genotipo/fenotipo.
- Penetrancia <10%.

H. ¿Existe riesgo significativo de que la CNV esté presente en el embrión?

- ¿Tiene una base genética conocida?
- ¿Tipo de herencia?
 - Si es una enfermedad autosómica dominante, la CNV debe ser identificada en uno de los progenitores.
 - Si es una enfermedad autosómica recesiva, la CNV (CNV o mutación, en casos de heterocigosis compuestas) debe ser identificada en ambos progenitores.
 - Si es una enfermedad recesiva y sólo se ha identificado la CNV o mutación en uno de los progenitores, o es una enfermedad con herencia ligada a X o una enfermedad autosómica dominante en las que se pretenda diagnóstico indirecto, debe indicarse si el genotipo patológico se debe a una CNV exclusiva y existe historia familiar para poder identificar el haplotipo causante de la CNV.
- ¿Tiene un alto riesgo de transmisión?
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 25% para CNV asociadas a enfermedad con carácter recesivo
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 50% para CNV asociadas a enfermedad con carácter dominante.
 - Riesgo de transmisión igual o mayor al 25% para las enfermedades ligadas al X. En las enfermedades con herencia ligada a X, en las que la mujer no padece el trastorno, pero puede transmitir el genotipo causal a la descendencia masculina, sí se admite el diagnóstico indirecto mediante estudios de ligamiento para la identificación del haplotipo de origen femenino.

Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico genético desconocido (incierto).
- Heterogeneidad genética o molecular que impida un diagnóstico de certeza.
- Modo de herencia desconocido o incierto.

ANEXOS

ANEXO 1: Requisitos documentales para la solicitud de informes de la CNRHA

REQUISITOS DOCUMENTALES PARA LA SOLICITUD DE INFORMES DE LA COMISIÓN NACIONAL DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

29 de enero de 2021

Según establece la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (TRA), la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA), órgano colegiado dependiente del Ministerio de Sanidad, tiene encomendada la función de realizar informes preceptivos previos ante una serie de supuestos que contempla el artículo 20.4 de la citada Ley.

Las solicitudes de autorización para la realización de los supuestos contemplados en la mencionada Ley deberán ser presentadas por el centro o servicio de Reproducción Humana Asistida (RHA) solicitante, en primera instancia, a la autoridad sanitaria de la comunidad autónoma donde se encuentre ubicado el mismo, y será ésta quien remita la solicitud de informe a la Secretaría de la Comisión.

A continuación, se describen los requerimientos documentales que se precisan para el correcto análisis y evaluación de las solicitudes de informe que la CNRHA recibe en relación a cuatro de los supuestos contemplados en la Ley 14/2006:

1. Para la autorización de técnicas de diagnóstico genético preimplantacional con finalidades no contempladas en el artículo 12.1 (PGT-M, Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas, por sus siglas en inglés). Quedan excluidas las técnicas de PGT que se realizan en combinación con la determinación de antígenos de histocompatibilidad con fines terapéuticos para terceros.
2. Para la autorización de técnicas de PGT en combinación con la determinación de antígenos de histocompatibilidad con fines terapéuticos para terceros (PGT+HLA).
3. Para la autorización de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida (PI).
4. Para la autorización de la aplicación de técnicas experimentales (TE) como es la reinserción de tejido ovárico crioconservado o criopreservado.

El artículo 15 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, especifica que *“la Administración Pública instructora deberá traducir al castellano los documentos, expedientes o partes de los mismos que deban surtir efecto fuera del territorio de la Comunidad Autónoma”*, por lo que, a los efectos previstos en el artículo 20 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, la documentación deberá ser presentada en castellano.

La CNRHA podrá solicitar, para mejor valoración, información adicional en los casos que precise.

Cualquier solicitud de informe de la CNRHA, para los supuestos descritos, formulada desde un centro o servicio de RHA distinto a aquel desde el que se hubiera formulado una misma solicitud anterior, hubiera sido o no informada favorablemente por la propia Comisión y autorizada o no por la Consejería de Sanidad correspondiente, requiere de una nueva solicitud formulada ante la Consejería de Sanidad correspondiente al territorio del nuevo centro en que se pretenda llevar a cabo, sea ésta o no la misma correspondiente al centro o servicio de RHA desde el que se hubiera solicitado previamente.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA EN LAS SOLICITUDES DE INFORME PARA PGT CON FINALIDADES NO CONTEMPLADAS EN EL ARTÍCULO 12.1 DE LA LEY 14/2006.

Autoridades sanitarias autonómicas:

1. **Solicitud de informe preceptivo** de la CNRHA.
2. **Acreditación del centro o servicio de RHA:** copia de la autorización en vigor para el funcionamiento del centro o servicio, donde figure la oferta asistencial autorizada, para la PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, o cuando se haya producido cualquier modificación o cambio que afecte sustancialmente a la autorización del centro o servicio de RHA.

Centro o servicio de Reproducción Humana Asistida:

3. **Solicitud de autorización** para la realización de un ciclo de PGT identificando el nombre completo de la pareja y la enfermedad implicada.
4. **Informe médico** del miembro de la pareja afecto y, en su caso, de los familiares también afectados, detallando la edad de aparición de la enfermedad y la situación clínica actual.
5. **Resultados de los análisis genéticos** (nomenclatura de las variantes identificada siguiendo la norma de la HGVS (Human Genome Variation Society)), del miembro de la pareja y familiares que padecen la enfermedad.
6. **Informe de consejo genético** que incluya:
 - Información sobre la enfermedad genética: identificación del gen implicado, variante genética (patogénica o probablemente patogénica) responsable de la enfermedad (identificada según las recomendaciones de la HGVS), tipo de herencia, penetrancia, expresividad, grado de certeza de la relación fenotipo/genotipo.
 - Estatus genético de la pareja o familia consultante en relación a la enfermedad y la identificación del gen implicado; interpretación y valoración individualizada de la gravedad de la variante genética identificada de acuerdo a, los resultados genéticos, el historial clínico del paciente y los datos familiares.
 - Asesoramiento reproductivo que incluya información sobre la probabilidad de transmisión a la descendencia y, sobre las opciones reproductivas, con sus alcances y limitaciones, implicaciones éticas, posibles efectos adversos y complicaciones, de todas las alternativas disponibles.
7. **Informe clínico ginecológico y andrológico** que especifique la edad, el cariotipo de ambos miembros de la pareja y la siguiente información:
 - En el caso de la mujer: exploración ginecológica (ecografía de útero y anejos) y perfil hormonal básico (Hormona Antimulleriana (AMH) y recuento de folículos antrales); y en el caso de alteraciones de los ciclos menstruales, se incluirá también determinación basal de la FSH, de la LH y del estradiol.
 - En el caso del hombre: resultado del seminograma.
8. **Copia de los formularios de consentimiento informado** firmados por la pareja solicitante y actualizados. La información imprescindible que deben contener es:
 - Descripción, riesgos y limitaciones de todos los procedimientos implicados (FIV, biopsia embrionaria y técnicas diagnósticas).

- Identificación de la enfermedad, el gen y la variante genética para la que se realizan las técnicas solicitadas.
- Probabilidades de obtener embriones sin la variante genética mediante la aplicación de las técnicas solicitadas conforme al estado del conocimiento actual.
- Aproximación a las probabilidades de éxito en el centro o servicio de RHA solicitante, teniendo en cuenta las características particulares del caso concreto, en condiciones adecuadas que faciliten su comprensión (porcentaje de gestaciones obtenidas y, si fuera posible, de recién nacidos libres de la variante genética).
En este sentido, será suficiente si se alude, al menos, a que las probabilidades de éxito del caso concreto están en promedio, por encima o por debajo, de las probabilidades de éxito establecidas.
- Información relativa a los aspectos jurídicos y éticos de las técnicas que van a ser realizadas, y relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
- Posibilidad de revocación del consentimiento en cualquier momento.
- Información relativa al compromiso del centro o servicio de garantizar la protección de los datos personales.
- Debe quedar explícito que la pareja decide llevar a cabo el PGT como la opción terapéutica que más se ajusta a sus necesidades y puntos de vista y aceptan los riesgos y complicaciones de los que han sido informados previamente, de forma adecuada y comprensible, y de los que se han dado por enterados.

Para una PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, los centros o servicios de RHA deberán aportar también:

1. **Acreditación del centro o servicio de genética**, solo si es diferente al centro o servicio de RHA.
2. Información de la **experiencia previa del centro o servicio de RHA** en cuanto al número de ciclos realizados con PGT y resultados (porcentaje de gestaciones obtenidas y, si fuera posible, de recién nacidos libres de la variante genética).
3. Información de la **experiencia del laboratorio o servicio de genética** y de los resultados en términos de eficacia diagnóstica.
4. Especificación del **procedimiento coordinado de trabajo** entre el centro o servicio de RHA y el laboratorio o servicio de genética.

Esta información deberá actualizarse anualmente o cuando se produzca cualquier modificación o cambio que afecte sustancialmente a la autorización del centro o servicio de RHA, el laboratorio o servicio de genética o el procedimiento de trabajo establecido ambos.

Para una solicitud de estas técnicas formulada desde un centro o servicio de RHA distinto al que se hubiera formulado una solicitud anterior, los centros o servicios de RHA deberán aportar también:

1. Si hubiera existido una autorización previa y se hubieran llevado a cabo las técnicas de PGT-M con anterioridad, información sobre el número de intentos realizados, el número de preembriones obtenidos en cada caso, así como las razones por las que, en su caso, no haya sido posible su utilización, sea porque ninguno de los preembriones obtenidos estuviera libre de enfermedad, o porque no resultaran viables, indicando además el número de ellos que pudieran mantenerse crioconservados.
2. Si hubiera existido una autorización previa y no se hubieran llegado a realizar las técnicas de PGT-M, información sobre el motivo de la no realización.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA EN LAS SOLICITUDES DE INFORME PARA PGT+HLA.

Autoridades sanitarias autonómicas:

1. **Solicitud de informe preceptivo** de la CNRHA.
2. **Acreditación del centro o servicio de RHA:** copia de la autorización en vigor para el funcionamiento del centro o servicio, donde figure la oferta asistencial autorizada, para la PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, o cuando se haya producido cualquier modificación o cambio que afecte sustancialmente a la autorización del centro o servicio de RHA.

Centro o servicio de Reproducción Humana Asistida:

3. **Solicitud de autorización:** para la realización de un ciclo de PGT+HLA identificando el nombre completo de la pareja, nombre del paciente para el que se solicita la selección embrionaria y la enfermedad implicada.
4. **Informe médico:** detallado y actualizado del paciente para el que se solicita la selección embrionaria, incluyendo:
 - Los tratamientos aplicados con anterioridad y su resultado.
 - El tratamiento actual.
 - La indicación clara de trasplante progenitores hematopoyéticos para el paciente, especificando si se trata de una indicación consolidada de trasplante o si éste es de carácter experimental, aportando las evidencias existentes al respecto.
 - La ausencia de donantes familiares compatibles.
 - La fecha de inicio de la búsqueda de donante no emparentado en el REDMO, así como los resultados de ésta. En el caso de que no se haya puesto en búsqueda al paciente, justificación de esta decisión.
5. **Compromiso escrito del centro o servicio que llevará a cabo el trasplante** de células de cordón umbilical, si se logra la generación de un donante por la vía solicitada.
6. **Información de la pareja:** informe clínico ginecológico y andrológico que especifique la edad, el cariotipo, la capacidad reproductiva y antecedentes reproductivos de ambos miembros de la pareja. En el caso de la mujer: exploración ginecológica (ecografía de útero y anejos) y perfil hormonal básico: Hormona Antimulleriana (AMH) y recuento de folículos antrales (además de FSH, LH y el estradiol basal en el caso de alteraciones de los ciclos menstruales), y en el caso del hombre, resultado del seminograma.

7. **Copia de los formularios de consentimiento informado:** firmados por la pareja solicitante y actualizados. La información imprescindible que debe constar es:
- Descripción, riesgos y limitaciones de todos los procedimientos implicados (FIV, biopsia embrionaria y técnicas diagnósticas).
 - Probabilidades de éxito en la generación de un donante HLA idéntico mediante la aplicación de las técnicas solicitadas conforme al estado del conocimiento actual.
 - Aproximación a las probabilidades de éxito en el centro o servicio de RHA solicitante, teniendo en cuenta las características particulares del caso concreto, en condiciones adecuadas que faciliten su comprensión (porcentaje de gestaciones obtenidas y, si fuera posible, de recién nacidos libres de la variante genética).
- En este sentido, será suficiente si se alude, al menos, a que las probabilidades de éxito del caso concreto están en promedio, por encima o por debajo, de las probabilidades de éxito establecidas.
- Información relativa a los aspectos jurídicos y éticos de las técnicas que van a ser realizadas, y relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
 - Posibilidad de revocación del consentimiento en cualquier momento.
 - Información relativa al compromiso del centro o servicio de garantizar la protección de los datos personales.
 - Debe quedar explícito que la pareja decide llevar a cabo el PGT+HLA como la opción terapéutica que más se ajusta a sus necesidades y puntos de vista y aceptan los riesgos y complicaciones de los que han sido informados previamente, de forma adecuada y comprensible, y de los que se han dado por enterados.

Para una PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, los centros o servicios de RHA deberán aportar también:

1. **Acreditación del centro o servicio de genética**, solo si es diferente al centro o servicio de RHA.
2. Información de la **experiencia previa del centro o servicio de RHA** en cuanto al número de ciclos realizados con PGT y determinación de HLA en preembriones, especificando las enfermedades y el número de casos de cada enfermedad.
3. Información de la **experiencia del laboratorio o servicio de genética** y de los resultados en términos de eficacia diagnóstica.
4. Especificación del **procedimiento coordinado de trabajo** entre el centro o servicio de RHA y el laboratorio o servicio de genética.

Esta información deberá actualizarse anualmente o cuando se produzca cualquier modificación o cambio que afecte sustancialmente a la autorización del centro o servicio de RHA, el laboratorio o servicio de genética o el procedimiento de trabajo establecido ambos.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA EN LAS SOLICITUDES DE INFORME DE PI

Autoridades sanitarias autonómicas:

1. **Solicitud de informe preceptivo** de la CNRHA.
2. **Acreditación del centro o servicio de RHA:** copia de la autorización en vigor concedida por la autoridad sanitaria autonómica para el funcionamiento del centro o servicio, donde figure la oferta asistencial autorizada.

Centro o servicio de Reproducción Humana Asistida:

3. **Solicitud de autorización:** para la realización de un proyecto de investigación relacionado con el desarrollo y aplicación de técnicas de reproducción humana asistida, identificando el título del mismo, el nombre completo del investigador principal y el centro o servicio de RHA donde se llevará a cabo.
4. **Dictamen favorable del Comité ético de investigación clínica.** Este Comité deberá evaluar la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, su factibilidad y la adecuación del protocolo a los objetivos planteados.
5. **Certificado de compromiso del investigador principal.**
6. **Certificado de autorización de la dirección del centro o servicio de RHA** donde se llevará a cabo el proyecto.
7. **Protocolo del proyecto de investigación:** deberá incluir justificación del número de pacientes o donantes reclutados o, en su caso, el número de gametos o embriones necesarios.
8. **Hoja de información a participantes.**
9. **Modelo de formulario de consentimiento informado** que se entregará a los pacientes que participen en el proyecto y será específico para dicho proyecto.
10. **Modelo de contrato entre donantes y el centro** específico para el proyecto, en caso de que la investigación se realice con donantes de gametos.
11. **CV investigador principal e identificación del equipo investigador** que deberá ser diferente del equipo que realiza las técnicas de RHA.
12. **Memoria económica** en la que figure que no será sufragado ningún gasto de la investigación por parte de los participantes del estudio.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA EN LAS SOLICITUDES DE INFORME PARA APLICACIÓN DE TÉCNICAS EXPERIMENTALES (Reinserción de tejido ovárico criopreservado).

Debido a que la utilización de tejido ovárico con fines reproductivos se considera una técnica experimental, se requiere la siguiente documentación específica:

Autoridades sanitarias autonómicas:

1. **Solicitud de informe preceptivo** de la CNRHA.
2. **Acreditación del centro o servicio quirúrgico que realizará el implante:** copia de la autorización en vigor concedida por la autoridad sanitaria autonómica para el funcionamiento del centro o servicio, donde figure la oferta asistencial autorizada, para la PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, o cuando se haya producido cualquier modificación o cambio que afecte sustancialmente a la autorización del centro o servicio de RHA.

Centro o servicio de Reproducción Humana Asistida:

3. **Información de la experiencia quirúrgica** del centro o servicio que realizará el implante.
4. **Acreditación del centro o servicio extractor y de almacenamiento del tejido ovárico**, solo si es diferente al centro que realizará el implante.
5. **Especificación del procedimiento coordinado de trabajo** entre el laboratorio que almacena el tejido ovárico y el centro o servicio quirúrgico, en caso de ser diferentes.
6. **Informe médico** detallado y actualizado de la paciente para la que se solicita dicha técnica.
7. **Copia de los formularios de consentimiento informado** firmados por la paciente que se someta a esta técnica y actualizado. La información imprescindible que debe constar es:
 - Probabilidades de éxito reproductivo tras inserción del tejido ovárico conforme al estado del conocimiento actual.
 - Aproximación a las probabilidades de éxito en el centro o servicio de RHA solicitante, teniendo en cuenta las características particulares del caso concreto.
 - Experiencia del centro o servicio en la utilización de la técnica y el procedimiento quirúrgico previsto.
 - Información relativa a los aspectos jurídicos y éticos de la técnica que va a ser realizada, y relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
 - Posibilidad de revocación del consentimiento en cualquier momento.
 - Información relativa al compromiso del centro o servicio responsable de la paciente de garantizar la protección de los datos personales.
 - Debe quedar explícito que la paciente decide llevar a cabo esta técnica experimental como la opción terapéutica que más se ajusta a sus necesidades y punto de vista y acepta los riesgos y complicaciones de los que ha sido informada previamente, de forma adecuada y comprensible, y de los que se ha dado por enterada.

Para una PRIMERA SOLICITUD de estas técnicas, los centros o servicios de RHA deberán aportar adicionalmente la documentación detallada en el apartado de requisitos para PI.

ANEXO 2: Listados de verificación de requisitos documentales

**LISTADO DE VERIFICACIÓN DE REQUISITOS DOCUMENTALES.
SOLICITUDES DE INFORME DE LA CNRHA PARA AUTORIZACIÓN TÉCNICAS DE PGT**

Datos identificación de solicitud: _____

AUTORIDADES SANITARIAS AUTONÓMICAS		
1.	Solicitud de la Autoridad Sanitaria Autonómica de informe preceptivo	<input type="checkbox"/>
2.	Copia de la autorización de funcionamiento del centro/servicio de RHA, donde figure la oferta asistencial	<input type="checkbox"/>
CENTRO O SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA		
1.	Solicitud de autorización de ciclo de PGT con nombre completo de pareja y enfermedad/gen	<input type="checkbox"/>
2.	Informe/s médico/s del miembro/s pareja y familiares enfermo/s	<input type="checkbox"/>
3.	Resultados de análisis genéticos	<input type="checkbox"/>
4.	Informe de consejo genético	<input type="checkbox"/>
	▪ Información sobre la enfermedad genética	<input type="checkbox"/>
	▪ Interpretación y valoración individualizada	<input type="checkbox"/>
	▪ Asesoramiento/consejo reproductivo	<input type="checkbox"/>
5.	Informe clínico ginecológico y andrológico	<input type="checkbox"/>
	▪ Edad y cariotipo de los miembros de la pareja	<input type="checkbox"/>
	▪ Exploración ginecológica y perfil hormonal básico	<input type="checkbox"/>
	▪ Seminograma	<input type="checkbox"/>
6.	Copia de formularios de Consentimiento Informado (CI)	<input type="checkbox"/>
	▪ Descripción riesgos y limitaciones técnicas empleadas (FIV, biopsia embrionaria, técnicas diagnósticas)	<input type="checkbox"/>
	▪ Identificación de la enfermedad, el gen y la variante genética para la que se realizan las técnicas solicitadas	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidad de obtener embriones sin la variante genética con técnicas de PGT según evidencia científica	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidades de éxito del centro/servicio de RHA en función de factores pronósticos individuales	<input type="checkbox"/>
	▪ Información aspectos jurídicos y éticos	<input type="checkbox"/>
	▪ Información posibilidad revocación del CI	<input type="checkbox"/>
	▪ Información garantías de la protección de datos personales	<input type="checkbox"/>
	▪ La pareja elige la opción terapéutica de las técnicas PGT tras conocer riesgos y complicaciones	<input type="checkbox"/>

En primera solicitud, actualización anual o si se ha producido una modificación o cambio sustancial		
7.	Copia de la autorización de funcionamiento del laboratorio/servicio de genética, donde figure la oferta asistencial (<i>sólo si es diferente que el centro/servicio de RHA</i>)	<input type="checkbox"/>
8.	Informe experiencia del centro/servicio de RHA	<input type="checkbox"/>
9.	Informe experiencia del laboratorio/servicio de genética	<input type="checkbox"/>
10.	Procedimiento coordinado de trabajo	<input type="checkbox"/>

Nueva solicitud formulada por un centro o servicio de RHA distinto		
11.	Información sobre el nº de intentos realizados, el nº de embriones obtenidos, razones por las que no haya sido posible su utilización, el nº de embriones crioconservados	<input type="checkbox"/>
12.	Motivo por el que no se ha realizado la técnica solicitada previamente	<input type="checkbox"/>

**LISTADO DE VERIFICACIÓN DE REQUISITOS DOCUMENTALES.
SOLICITUDES DE INFORME DE LA CNRHA PARA AUTORIZACIÓN TÉCNICAS DE PGT+HLA**

Datos identificación de solicitud: _____

AUTORIDADES SANITARIAS AUTONÓMICAS		
3.	Solicitud de la Autoridad Sanitaria Autonómica de informe preceptivo	<input type="checkbox"/>
4.	Copia de la autorización de funcionamiento del centro/servicio de RHA, donde figure la oferta asistencial	<input type="checkbox"/>
CENTRO O SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA		
1.	Solicitud de autorización de ciclo de PGT +HLA con nombre completo de pareja, nombre del paciente para el que se solicita la selección embrionaria y enfermedad/gen	<input type="checkbox"/>
2.	Informe/s médico/s del paciente para el que se solicita la selección embrionaria	<input type="checkbox"/>
	▪ Tratamientos aplicados con anterioridad y resultados	<input type="checkbox"/>
	▪ Tratamiento actual	<input type="checkbox"/>
	▪ Indicación de trasplante progenitores hematopoyéticos	<input type="checkbox"/>
	▪ Ausencia de donantes familiares compatibles	<input type="checkbox"/>
	▪ Fecha de inicio de la búsqueda de donante no emparentado en el REDMO	<input type="checkbox"/>
3.	Compromiso escrito del centro o servicio que llevará a cabo el trasplante	<input type="checkbox"/>
4.	Informe clínico ginecológico y andrológico (antecedentes reproductivos)	<input type="checkbox"/>
	▪ Edad y cariotipo de los miembros de la pareja	<input type="checkbox"/>
	▪ Exploración ginecológica y perfil hormonal básico	<input type="checkbox"/>
	▪ Seminograma	<input type="checkbox"/>
5.	Copia de formularios de Consentimiento Informado (CI)	<input type="checkbox"/>
	▪ Descripción riesgos y limitaciones técnicas empleadas (FIV, biopsia embrionaria, técnicas diagnósticas)	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidad de obtener un donante HLA idéntico con técnicas de PGT según evidencia científica	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidades de éxito del centro/servicio de RHA en función de factores pronósticos individuales	<input type="checkbox"/>
	▪ Información aspectos jurídicos y éticos	<input type="checkbox"/>
	▪ Información posibilidad revocación del CI	<input type="checkbox"/>
	▪ Información garantías de la protección de datos personales	<input type="checkbox"/>
▪ La pareja elige la opción terapéutica de las técnicas PGT+HLA tras conocer riesgos y complicaciones	<input type="checkbox"/>	
En primera solicitud, actualización anual o si se ha producido una modificación o cambio sustancial		
6.	Copia de la autorización de funcionamiento del laboratorio/servicio de genética, donde figure la oferta asistencial (<i>sólo si es diferente que el centro/servicio de RHA</i>)	<input type="checkbox"/>
7.	Informe experiencia del centro/servicio de RHA	<input type="checkbox"/>
8.	Informe experiencia del laboratorio/servicio de genética	<input type="checkbox"/>
9.	Procedimiento coordinado de trabajo	<input type="checkbox"/>

**LISTADO DE VERIFICACIÓN DE REQUISITOS DOCUMENTALES.
SOLICITUDES DE INFORME DE LA CNRHA PARA AUTORIZACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

Datos identificación de solicitud: _____

AUTORIDADES SANITARIAS AUTONÓMICAS		
1.	Solicitud de la Autoridad Sanitaria Autonómica de informe preceptivo	<input type="checkbox"/>
2.	Copia de la autorización de funcionamiento del centro/servicio de RHA, donde figure la oferta asistencial	<input type="checkbox"/>
CENTRO O SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA		
1.	Solicitud de autorización para la realización de un proyecto de investigación	<input type="checkbox"/>
	▪ Título proyecto de investigación	<input type="checkbox"/>
	▪ Nombre completo del investigador principal	<input type="checkbox"/>
	▪ Centro o servicio de RHA donde se llevará a cabo	<input type="checkbox"/>
2.	Dictamen favorable del Comité ético de investigación clínica	<input type="checkbox"/>
3.	Certificado de compromiso del investigador principal	<input type="checkbox"/>
4.	Certificado de autorización de la dirección del centro o servicio de RHA donde se llevará a cabo el proyecto	<input type="checkbox"/>
5.	Protocolo del proyecto de investigación (número de pacientes o donantes reclutados o, en su caso, el número de gametos o embriones necesarios)	<input type="checkbox"/>
6.	Hoja de información a participantes	<input type="checkbox"/>
7.	Modelo de formulario de consentimiento informado	<input type="checkbox"/>
8.	Modelo de contrato entre donantes y el centro (en caso de que la investigación se realice con donantes de gametos)	<input type="checkbox"/>
9.	CV investigador principal e identificación del equipo investigador (diferente del equipo que realiza las técnicas de RHA)	<input type="checkbox"/>
10.	Memoria económica (ningún gasto de la investigación será sufragado por parte de los participantes del estudio)	<input type="checkbox"/>

**LISTADO DE VERIFICACIÓN DE REQUISITOS DOCUMENTALES.
SOLICITUDES DE INFORME DE LA CNRHA PARA AUTORIZACIÓN APLICACIÓN DE TÉCNICAS
EXPERIMENTALES (reinserción de tejido ovárico criopreservado)**

Datos identificación de solicitud: _____

AUTORIDADES SANITARIAS AUTONÓMICAS		
5.	Solicitud de la Autoridad Sanitaria Autonómica de informe preceptivo	<input type="checkbox"/>
6.	Copia de la autorización de funcionamiento del centro o servicio quirúrgico que realizará el implante, donde figure la oferta asistencial	<input type="checkbox"/>
CENTRO O SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA		
1.	Solicitud de autorización para la aplicación de técnicas experimentales (reinserción de tejido ovárico criopreservado)	<input type="checkbox"/>
2.	Información de la experiencia quirúrgica del centro o servicio que realizará el implante	<input type="checkbox"/>
3.	Acreditación del centro o servicio extractor y de almacenamiento del tejido ovárico, solo si es diferente al centro que realizará el implante	<input type="checkbox"/>
4.	Especificación del procedimiento coordinado de trabajo entre el laboratorio que almacena el tejido ovárico y el centro o servicio quirúrgico (en caso de ser diferentes)	<input type="checkbox"/>
5.	Informe médico y actualizado de la paciente	<input type="checkbox"/>
6.	Copia de formularios de Consentimiento Informado (CI)	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidades de éxito reproductivo tras inserción del tejido ovárico según evidencia científica	<input type="checkbox"/>
	▪ Probabilidades de éxito del centro/servicio de RHA en función de factores pronósticos individuales	<input type="checkbox"/>
	▪ Experiencia del centro o servicio en la utilización de la técnica y el procedimiento quirúrgico previsto.	<input type="checkbox"/>
	▪ Información aspectos jurídicos y éticos	<input type="checkbox"/>
	▪ Información posibilidad revocación del CI	<input type="checkbox"/>
	▪ Información garantías de la protección de datos personales	<input type="checkbox"/>
	▪ La paciente elige la técnica experimental tras conocer riesgos y complicaciones	<input type="checkbox"/>
En primera solicitud		
7.	Documentación detallada en el apartado de requisitos para proyectos de investigación	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3: Modelo de presentación de solicitudes de informe para la autorización de técnicas de PGT

SOLICITUD DE INFORME PARA LA REALIZACIÓN DE TÉCNICAS DE PGT

Comunidad Autónoma:

A. Nombre del Centro o servicio de Reproducción Humana Asistida (RHA):

B. Nombre del Laboratorio o servicio de genética, solo si es diferente al centro o servicio de RHA:

C. Información sobre la enfermedad genética

Enfermedad y Gen implicado:			
Variante genética responsable Identificada según HGVS ⁵ :			
Tipo de herencia:		% embriones sin la variante ⁶ :	
Tasa de gestación y/o recién nacido vivo, particulares ⁷ :			

D. Miembros de la pareja

Miembro afecto:

Nombre y Apellidos:	
Edad actual:	
Capacidad reproductiva ⁴ :	
Edad de aparición:	
Diagnóstico clínico y situación actual:	

Miembro no afecto:

Nombre y Apellidos:	
Edad actual:	
Capacidad reproductiva ⁸ :	

E. Familiares afectados

	Relación de consanguinidad	¿Portador de la misma variante?	Diagnóstico clínico y situación actual	Edad de aparición
1.				
...				

F. Comentarios adicionales

⁵ Identificada según las recomendaciones de la HGVS (Human Genome Variation Society): <http://varnomen.hgvs.org>

⁶ Probabilidades de obtener embriones sin la variante genética mediante la aplicación de las técnicas solicitadas conforme al estado del conocimiento actual (más información ver requisitos de los formularios de consentimiento informado (CI)).

⁷ Aproximación a las probabilidades de éxito (tasa de gestación y/o recién nacido vivo) en el centro o servicio de RHA solicitante, teniendo en cuenta las características particulares del caso concreto (ver requisitos de los formularios de CI).

⁸ Indicar perfil hormonal básico: AMH y recuento de folículos antrales en el caso de la mujer, y en el caso del hombre, resultado del seminograma.

ANEXO 4: Tabla de valoración de los criterios guía

Evaluación criterios guía:

1. Existe un riesgo significativo de que el recién nacido padezca o desarrolle la enfermedad	
¿La mutación detectada en el progenitor es patogénica?	
¿Existe riesgo significativo de que la mutación esté presente en el embrión?	
2. La enfermedad es de aparición precoz	
¿La edad de inicio o aparición es precoz? ¹	
3. La enfermedad es una condición médica lo suficientemente grave	
¿El pronóstico vital o funcional, determinado por la afectación de la esperanza y/o calidad de vida, es desfavorable? ¹	
¿Existen métodos de prevención de la enfermedad en portadores del genotipo? ¹	
¿Existen opciones terapéuticas efectivas? ¹	
Apoyo social disponible y circunstancias familiares	
4. Son viables las TRA	
¿Hay ausencia de contraindicaciones para la gestación?	
¿El pronóstico reproductivo es favorable?	
5. El diagnóstico genético es técnicamente posible	
¿La fiabilidad del diagnóstico es elevada?	
¿Las posibilidades de éxito son aceptables?	

¹ Complimentado tras analizar la información recibida por la asesoría clínica externa.