

Analisi del rischio mediante EuroGTP II e affidabilità dell'annotazione semi-automatica del sistema time-lapse Geri Assess 2.0 nella valutazione embrionale

Filomena Scarselli - Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

Pubblicato: 12/01/2026 | DOI: 10.82098/icmed-mag.2025.05.002

ABSTRACT

Obiettivo: Valutazione del rischio associato all'implementazione del sistema time-lapse semi-automatico Geri® Assess 2.0 per l'analisi morfocinetica degli embrioni, dalla fertilizzazione alla...

Obiettivo: Valutazione del rischio associato all'implementazione del sistema time-lapse semi-automatico Geri® Assess 2.0 per l'analisi morfocinetica degli embrioni, dalla fertilizzazione alla blastocisti, utilizzando l'intelligenza artificiale per predire la qualità e la capacità di impianto; con integrazione dei risultati sull'affidabilità del software mediante il framework Euro-GTP II.

Metodi: La valutazione del rischio è stata condotta secondo le tre fasi previste da EuroGTP II, prendendo in esame i risultati dello studio *“Investigation of the reliability of semi-automatic annotation by the Geri time-lapse system”* (Reprod Biomed Online, 2022), includendo l'identificazione della novità tecnologica, l'analisi dei rischi e la determinazione dell'estensione degli studi necessari. L'affidabilità del software è stata valutata confrontando l'annotazione automatica con quella manuale in cieco su 513 ovociti provenienti da 34 pazienti, analizzando sensibilità, specificità, concordanza e capacità del sistema di rilevare anomalie critiche quali direct e reverse cleavage.

Risultati: L'analisi EuroGTP II ha identificato rischi critici legati a mancata rilevazione di anomalie (R=16) e dipendenza eccessiva dal software (R=20). Lo studio sperimentale ha evidenziato tassi di rilevamento automatico compresi tra 0% e 94,4%, con sensibilità 68,2-94,4% e specificità 63,8-97,3%. L'annotazione automatica ha richiesto intervento manuale nel 55,2% degli ovociti e ha mostrato una concordanza con lo scoring manuale del 42,1%, aumentata al 66,0% dopo correzione. Il software ha mostrato importanti limitazioni nel rilevare “direct cleavage” (in alcuni casi 0%) e “reverse cleavage”.

Conclusioni: Geri Assess 2.0 rappresenta uno strumento utile come supporto alla valutazione morfocinetica, ma non può essere utilizzato come sistema decisionale primario in questo modo la verifica con il sistema di EURO GTP II ha come risultato un

rischio moderato. L'approccio EuroGTP II consente una gestione sistematica dei rischi, definendo le misure di mitigazione necessarie per garantire qualità e sicurezza nell'uso clinico. La revisione obbligatoria di tutte le annotazioni automatiche da parte di embriologi qualificati è la verifica manuale è imprescindibile per la mitigazione dei rischi.

Introduzione

Le sostanze di origine umana (SoHO) vengono utilizzate in un numero crescente di applicazioni cliniche innovative, incluse le tecnologie di time-lapse applicate alla procreazione medicalmente assistita (PMA). Il rapido sviluppo di nuovi componenti del sangue, dei tessuti e delle cellule (BTC), così come di nuovi protocolli di preparazione, rende necessario adottare processi standardizzati per identificare, quantificare e gestire i rischi potenziali legati alla loro implementazione clinica.

In questo contesto, lo strumento EuroGTP II, sviluppato dall'EDQM, si configura come un sistema di valutazione del rischio progettato per:

1. determinare se un BTC o un processo rappresenti una novità rispetto allo standard (Fase 1);
2. valutare i rischi associati attraverso la combinazione di probabilità, gravità e rilevabilità (Fase 2);
3. definire l'estensione degli studi e dei follow-up necessari per garantire sicurezza ed efficacia (Fase 3).

L'introduzione del sistema time-lapse semi-automatico Geri Assess 2.0 per l'annotazione morfocinetica embrionale rientra pienamente tra i processi che richiedono una valutazione EuroGTP II, data la natura innovativa della tecnologia e il suo impatto potenziale sulla qualità dei risultati clinici. GERI Assess 2.0 è un sistema semi-automatico time-lapse che analizza la morfocinetica embrionale, dalla fertilizzazione alla blastocisti, utilizzando imaging avanzato e intelligenza artificiale. Fornisce un punteggio per predire la qualità e la capacità di impianto degli embrioni, ottimizzando la selezione e migliorando i risultati nei trattamenti di fecondazione assistita.

Materiali e Metodi

Processo di valutazione tramite la metodologia EuroGTP II applicata al sistema Geri Assess 2.0 ha seguito le tre fasi previste:

Fase 1 – Nuova Tecnologia

Geri Assess 2.0 è stato classificato come “nuovo processo”, richiedendo:

- validazione locale approfondita,
- formazione specifica del personale,
- potenziamento del sistema qualità,

- definizione dei criteri di performance (performance specifications).

Fase 2 – Analisi dei rischi

Sono stati identificati e valutati i rischi legati a:

- mancata rilevazione di anomalie critiche,
- eccessiva dipendenza dall'automazione,
- variabilità tra operatori,
- temporizzazione errata degli eventi cinetici,
- possibili errori di integrazione e perdita dei dati.

Ogni rischio è stato classificato sulla base dei criteri EuroGTP II:

Probabilità (P), Gravità (G), Rilevabilità (R)

con calcolo del rischio: $R = P \times G$

Fase 3 – Estensione dello Studio

La fase ha previsto:

- definizione dell'estensione della validazione,
- implementazione di KPI specifici,
- introduzione di Procedure Operative dettagliate,
- indicazione della revisione manuale obbligatoria.

Sono stati analizzati 513 ovociti provenienti da 34 donne. Le annotazioni effettuate dal sistema Geri Assess 2.0 per dieci eventi cinetici (il tempo di comparsa e scomparsa pronuclei (PN), il tempo di clivaggio per le divisioni cellulari a due, tre, 4, fino ad 8 cellule (t2-t8) fino all'annotazione del tempo di formazione della blastocisti) sono state confrontate con annotazioni manuali eseguite in cieco da embriologi.

Sono stati valutati:

- tassi di rilevamento,
- sensibilità e specificità,
- concordanza dei punteggi embrionali,
- capacità di identificare "direct cleavage" e "reverse cleavage",
- percentuale di immagini/eventi che richiedevano revisione manuale.

Risultati

Valutazione EuroGTP II

Fase 1 - Valutazione del nuovo processo (GERI 2.0)

La tecnologia è risultata nuova per il Centro di Procreazione Medicalmente Assistita, richiedendo una validazione completa.

Fase 2 - Valutazione del rischio

- I principali rischi identificati in Tabella 1 includono: falsi negativi nelle anomalie di clivaggio (R=16, critico); affidamento eccessivo al software senza revisione esperta (R=20, critico); temporizzazione errata di eventi chiave come t2, t3, tPN (R=12, alto); falsi positivi, perdita dati, tracciabilità insufficiente, variabilità inter-operatore (R=8-9, moderati).

Identificazione del rischio	Prob. Grav. (1-5) (1-5)		Rilev. Rischio (1-5) (PxG)		Livello
False negatives (direct/reverse cleavage)	4	4	2	16	Critico
False positives: eventi erroneamente segnalati	3	3	2	9	Moderato
Temporizzazione errata (t2, t3, PN)	3	4	2	12	Alto
Dipendenza dal software / mancata revisione	4	5	2	20	Critico
Errori di integrazione / perdita dati	2	4	3	8	Moderato
Variabilità tra operatori	3	3	3	9	Moderato
Tracciabilità insufficiente	2	4	3	8	Moderato

Tabella 1

Risultati dello studio sperimentale

- Tassi di rilevamento: 0-94,4%
- Sensibilità: 68,2-94,4%
- Specificità: 63,8-97,3%
- Concordanza con annotazione manuale: 42,1%
→ 66% dopo revisione manuale
- Correzioni richieste: 55,2% degli ovociti
- Direct cleavage: rilevamento anche pari a 0%
- Reverse cleavage: rilevamento basso e variabile

Questi risultati confermano la necessità della revisione esperta per garantire accuratezza e sicurezza.

Misure di mitigazione del rischio

- Revisione obbligatoria di tutte le annotazioni automatiche da parte di embriologi qualificati.
- Doppia verifica per embrioni destinati a trasferimento/biopsia.
- Procedure Operative dettagliate per la correzione delle annotazioni.
- Validazione iniziale e periodica del sistema su dataset locale.
- Audit trail completo con registrazione di tutte le modifiche.
- Backup dati e controllo versioni.
- Training periodico del personale sulla lettura dei time-lapse.
- KPI mensili per monitoraggio concordanza e tassi di errore.
- Introduzione di controlli di qualità mirati al monitoraggio dei Critical Process Parameters (CPPs)

Discussione

L'integrazione dei risultati EuroGTP II con lo studio sperimentale mostra chiaramente che Geri Assess 2.0 può contribuire alla standardizzazione dell'annotazione morfocinetica, ma non è in grado di sostituire l'analisi dell'embriologo. Le principali criticità sono legate al rilevamento delle anomalie di clivaggio (ad esempio: t1-t3 "direct cleavage" o t2-t1 "reverse cleavage"), che hanno un impatto clinico diretto sul potenziale di sviluppo embrionale.

È stata ripetuta la valutazione del rischio utilizzando il tool EuroGTP II, rivedendo sistematicamente i punti critici evidenziati dall'articolo dal punto di vista dell'embriologo esperto: il processo è stato riclassificato come nuovo e sono state applicate tutte le strategie di mitigazione del rischio elencate sopra. Sulla base di queste misure, il livello di rischio calcolato dal sistema è risultato basso, con un rischio residuo pari a 6, come riportato nella *Figura 1*, indicando che la tecnologia GERI 2.0 può essere utilizzata in sicurezza solo come supporto e non come strumento decisionale primario.



Figura 1 Valutazione del rischio

Il nuovo tool evidenzia inoltre la necessità di accompagnare l'introduzione della tecnologia con un programma di follow-up clinico strutturato, che consenta di confrontare in modo rigoroso i risultati ottenuti prima e dopo la sua implementazione e di verificarne l'efficacia nel tempo. Tale valutazione deve essere integrata con un confronto sistematico rispetto ai dati disponibili in letteratura, così da assicurare che le performance ottenute siano coerenti con i dati morfocinetici riportati da altri centri. Con questo nuovo GERI 2.0 è possibile avere sotto controllo i principali punti morfocinetici embrionali e standardizzare i KPI di laboratorio assicurando una valutazione oggettiva nei passaggi critici dalla fecondazione alla blastocisti.

Conclusioni

Il report EuroGTP II conclude esplicitamente:

“L’annotazione semi-automatica del sistema Geri® Connect & Assess può essere utilizzata in sicurezza solo con revisione manuale obbligatoria e dopo validazione locale documentata. Il rischio residuo è accettabile come supporto, non come strumento decisionale primario.”

Bibliografia

1. EDQM. *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application*. Council of Europe; latest edition.
2. EuroGTP II Consortium. *EuroGTP II – Good Practices for Tissues and Cells: Risk Assessment Tool*. EDQM, Council of Europe; accessed materials and guidelines.
3. Garcia-Belda A et al Considerations for future modification of The Association for

- the Study of Reproductive Biology embryo grading system incorporating time-lapse observations. *Reprod Biomed Online*. 2023 doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103570.
4. Paternot G, et al. *Automated and semi-automated embryo annotation systems: accuracy and clinical performance*. *Hum Reprod*. 2013;28(3):627-33. doi: 10.1093/humrep/des427.
 5. Kieslinger DC et al. The inconvenient reality of AI-assisted embryo selection in IVF. *Nat Med*. 2024 Nov;30(11):3059-3060. doi: 10.1038/s41591-024-03289-9. PMID: 39354198.
 6. Armstrong S, et al. *Time-lapse systems and embryo selection: systematic review and meta-analysis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011320.pub4>
 7. Rubio I, et al. *Morphokinetic markers associated with embryo viability: a multicentre evaluation*. *Hum Reprod*. 2020. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.738
 8. Meseguer M, et al. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2658-71. doi: 10.1093/humrep/der256.
 9. Jessica Vandame, et al. Investigation of the reliability of semi-automatic annotation by the Geri time-lapse system, *Reproductive BioMedicine Online*, Volume 45, Issue 1, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.012>.
 10. Novo S et al. The effect of reverse cleavage on embryo development and clinical outcomes. *Reproductive BioMedicine Online* 2024 doi:10.1016/j.rbmo.2024.104473

Citazione suggerita:

Scarselli F. Analisi del rischio mediante EuroGTP II e affidabilità dell'annotazione semi-automatica del sistema time-lapse Geri Assess 2.0 nella valutazione embrionale. *ICMED Magazine*. 2025;2025(5). doi:10.82098/icmed-mag.2025.05.002