

Qualità e Sicurezza nei Trapianti e nelle Terapie Avanzate: Validazione, Convalida e Controllo del Rischio in un Istituto dei Tessuti Accreditato

Simone Biagini - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Pubblicato: 29/04/2025 | DOI: 10.82098/icmed-mag.2025.02.005

ABSTRACT

Con l'evoluzione delle terapie cellulari e della medicina personalizzata, gli istituti dei tessuti sono chiamati a svolgere un ruolo sempre più centrale nella gestione del materiale...

Introduzione

Con l'evoluzione delle terapie cellulari e della medicina personalizzata, gli istituti dei tessuti sono chiamati a svolgere un ruolo sempre più centrale nella gestione del materiale biologico destinato sia ai trapianti autologhi e allogenici di cellule staminali ematopoietiche (CSE), sia alla produzione di medicinali per terapie avanzate (ATMP), come le CAR-T. L'esecuzione in sicurezza di queste attività richiede l'implementazione di sistemi di qualità complessi, in grado di garantire tracciabilità, riproducibilità e conformità normativa.

In questo contesto, i concetti di validazione, convalida, risk assessment e change control rappresentano pilastri fondamentali, come delineato sia dagli standard internazionali JACIE che dall'Accordo Stato-Regioni n. 49 del 25 marzo 2021, che ha introdotto specifici requisiti per la raccolta e manipolazione delle CSE in ambito clinico e produttivo.

Il Quadro Normativo Italiano: JACIE e Accordo Stato-Regioni 49/2021

Gli standard JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT), alla loro settima edizione nel 2021, rappresentano un punto di riferimento per la qualità nei programmi di trapianto e terapia cellulare. Essi prevedono requisiti molto stringenti su diversi aspetti dell'attività di manipolazione, tra cui i meccanismi di gestione del cambiamento e del rischio.

Parallelamente, l'Accordo Stato-Regioni n. 49/2021 ha rafforzato il quadro regolatorio italiano, definendo i requisiti minimi per gli istituti dei tessuti che operano come centri di raccolta per lo starting material utilizzato nella produzione di CAR-T e altre ATMP. L'accordo stabilisce che i

processi devono essere validati e gestiti con sistemi formali di qualità, inclusi controlli di cambiamento, analisi del rischio e tracciabilità end-to-end.

Validazione e Convalida: Fondamenti Operativi

All'interno di un istituto dei tessuti, la validazione è un'attività sistematica volta a garantire che i processi impiegati — dalla raccolta delle CSE alla loro conservazione e distribuzione — siano in grado di produrre risultati conformi e ripetibili. Esistono tre tipologie di validazione:

1. **Prospettica:** effettuata prima della messa in opera di un processo o di un'attrezzatura;
2. **Concomitante:** realizzata durante le prime produzioni cliniche sotto sorveglianza;
3. **Retrospettiva:** applicata usando dati storici già disponibili (ove giustificato).

È fondamentale esaminare i singoli processi all'interno di un istituto dei tessuti per definire i punti critici da sottoporre a validazione e convalida. Nel caso dello starting material per CAR-T, la validazione coinvolge:

- La valutazione delle condizioni di raccolta (temperature, tempi, materiali sterili);
- La qualifica del personale coinvolto (secondo JACIE e GMP);
- Il controllo delle apparecchiature di trasporto e stoccaggio;
- La verifica dell'integrità del contenitore e dell'etichettatura secondo ISBT128;
- La valutazione degli indicatori associati ai processi connessi con l'attività di manipolazione stessa.

La convalida analitica è quindi richiesta per i metodi di test, come la conta cellulare, la vitalità post-thawing, la contaminazione batterica e il test di endotossine.

Risk Assessment: Prevenire per Garantire

Secondo l'Accordo Stato-Regioni n. 49/2021, ogni fase del processo deve essere soggetta a un'analisi formale del rischio. Questo processo ha come finalità principale quella di identificare i punti critici di controllo (CCP), prevenire eventi avversi legati alla non conformità del prodotto, garantire la continuità operativa anche in situazioni straordinarie.

Metodologia

La tecnica più utilizzata è la FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), che prevede:

- Analisi di ogni fase del processo;
- Assegnazione di punteggi a gravità, probabilità e rilevabilità;
- Calcolo del Risk Priority Number (RPN) e pianificazione delle azioni correttive.

Attraverso un calcolo matematico viene quantificato un punteggio associato alla rilevabilità, gravità e frequenza di un determinato evento permettendo così l'introduzione di cambiamenti che portano una calmierazione del rischio calcolato per un singolo evento. Proprio il cambiamento così introdotto deve essere parte di un ulteriore sistema di valutazione:

Il Change Control: La Gestione del Cambiamento

La **gestione del cambiamento (change control)** è un altro requisito obbligatorio per garantire la coerenza e la qualità dei processi. Essa si applica ogni volta che si introduce una novità come un nuovo fornitore o reagente, una modifica nelle modalità operative (SOP), l'aggiornamento di software gestionali o moduli di registrazione, la sostituzione o la rilocalizzazione di attrezzature critiche e più in generale qualsiasi cambiamento possa essere configurato come "di impatto" nella prosecuzione dell'attività dell'unità di processazione.

Ogni cambiamento viene registrato in un **registro dei cambiamenti (change log)** e valutato per l'impatto sia per la qualità e sicurezza del materiale biologico, sia per la validità delle certificazioni esistenti sia per la necessità di nuova validazione o di revisione documentale. Questo approccio consente all'Istituto di prevenire deviazioni e mantenere la compliance anche in ambienti dinamici e in espansione, come quello della terapia genica.

Risultati e Vantaggi dell'Approccio Integrato

L'implementazione combinata di validazione, convalida, risk assessment e change control ha portato quindi a un approccio che riesce a garantire riduzione degli errori documentali con una diminuzione notevole delle deviazioni gravi in fase ispettiva notificate da parte del Centro Nazionale Trapianti. Questo ha portato anche a un miglioramento dell'efficienza dei processi di raccolta e manipolazione e nello specifico una migliore sinergia con i centri produttori di CAR-T, grazie alla standardizzazione dei flussi che hanno subito variazioni sulla base delle richieste ad esempio delle CRO.

Conclusioni

La gestione della qualità in un istituto dei tessuti moderno non può più prescindere da un approccio sistemico che integri validazione, convalida, valutazione del rischio e controllo del cambiamento. Questo modello, in piena aderenza con gli standard JACIE e l'Accordo Stato-Regioni 49/2021, garantisce non solo la sicurezza del paziente, ma anche l'affidabilità dell'intero processo nei confronti di produttori e autorità regolatorie.

In un'epoca in cui la medicina personalizzata e le terapie avanzate sono sempre più diffuse, è fondamentale che gli istituti dei tessuti si pongano come partner strategici, capaci di coniugare innovazione scientifica, rigore normativo e cultura della qualità.

Citazione suggerita:

Biagini S. Qualità e Sicurezza nei Trapianti e nelle Terapie Avanzate: Validazione, Convalida e Controllo del Rischio in un Istituto dei Tessuti Accreditato. ICMED Magazine. 2025;2025(2). doi:10.82098/icmed-mag.2025.02.005