

XIX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

TORINO, CENTRO CONGRESSI LINGOTTO, 5 - 6 MAGGIO 2025

La qualificazione del prodotto per terapia
cellulare avanzata: linee di indirizzo

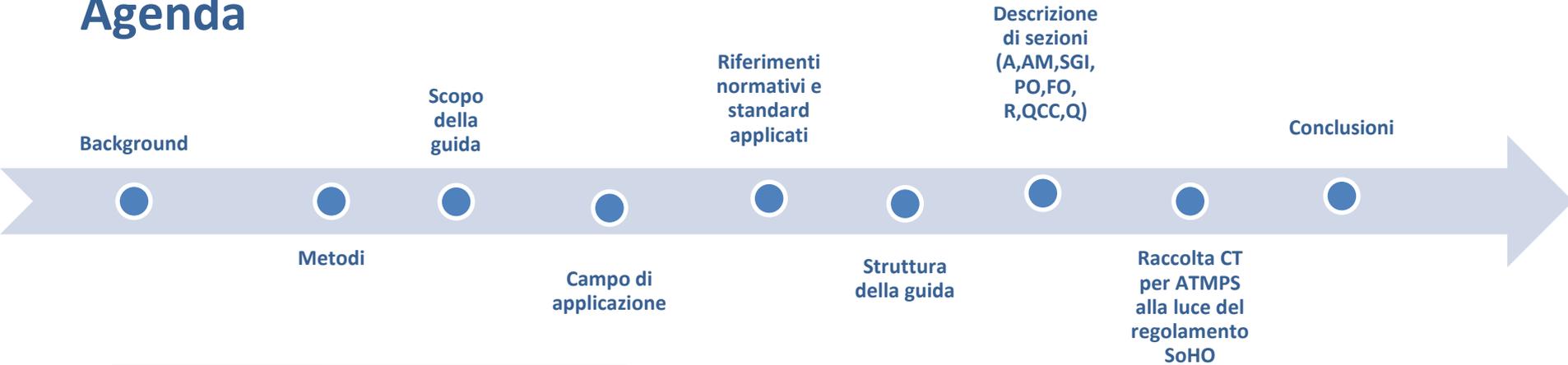
Ursula La Rocca

Centro Nazionale Sangue - ISS

Disclosures of Ursula La Rocca

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

Agenda



- Requisiti strutturali e gestione degli ambienti (A)
- Requisiti tecnologici e gestione delle apparecchiature e dei materiali (AM) Sistemi gestionali informatizzati (SGI)
- Personale e organizzazione (PO)
- Fornitori di beni e servizi e outsourcing (FO)
- Valutazione e contenimento del rischio (R)
- Qualificazione, convalida e change control (QCC)
- Misurazione, analisi e miglioramento della qualità (Q)

BACKGROUND

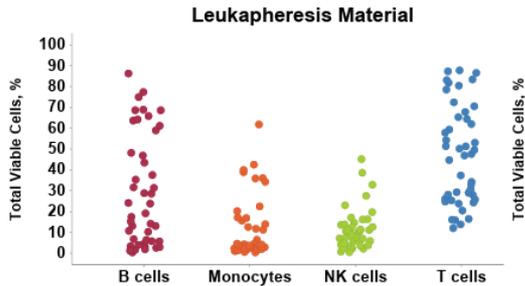
Impatto delle caratteristiche del prodotto leucaferetico sulla manifattura per ATMP



Variabilità intrinseca del prodotto aferetico



Necessità di standardizzazione



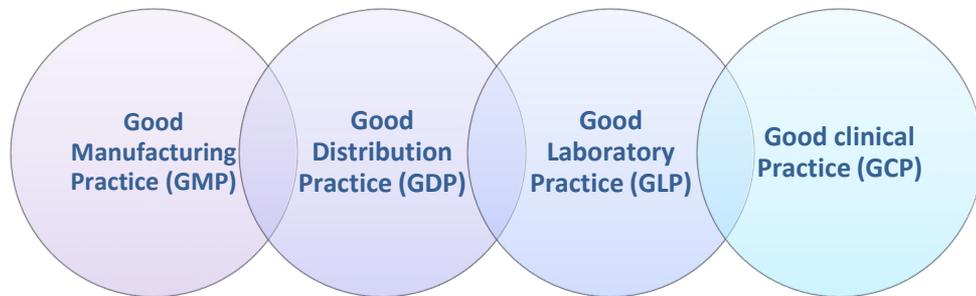
- **Paziente(P)/Donatore(D):** caratteristiche fisiche, demografiche (P/D), diagnostiche, precedenti terapie, accessi venosi (P)
- **Raccolta:** esperienza del centro, caratteristiche richieste dal *manufacturer*, separatore in uso, volume target

BACKGROUND

STANDARDIZZAZIONE DI METODI E PROCESSI



GXP (Good Practices)



BACKGROUND

Il **D. Lgs 19 marzo 2018 n.19** recepisce la **Direttiva UE 2016/1214**, richiedente un **sistema qualità dei servizi trasfusionali basato sulle Good Practice Guidelines (GPGs)**, applicazione delle **Good Manufacturing Practices (GMP)** alle **attività trasfusionali**, il cui obiettivo specifico è definire **raccomandazioni di buona pratica**, con una **impostazione “prodotto-centrica”** ed un **controllo dei processi** secondo un **sistema di gestione qualità** ispirato da una fase preliminare di **Quality risk assessment**.

I **principi e i requisiti delle buone prassi** sono stati integrati **nell'ASR del 25 marzo del 2021**, che aggiornano il contenuto del precedente ASR del 16 dicembre 2010.

Le **“Buone pratiche”** sono parte integrante del **Sistema di gestione per la qualità** e sono finalizzate a **garantire che ogni emocomponente**, compreso il plasma, **sia prodotto e controllato in conformità a standard di qualità predefiniti e appropriati rispetto alla sua destinazione finale**, sia essa **l'uso clinico** o la **lavorazione industriale**.

METODI

**Gruppo di lavoro
dedicato ad una analisi
comparativa dei
documenti**

**Definizione del
documento di confronto
con check list di
autovalutazione e guida
alle evidenze necessarie**

**Fase di applicazione ed
implementazione della
check-list da parte di ST
coinvolte in raccolte di
CSE e prodotti cellulari**

Elaborato nell'ambito del Gruppo di lavoro "ad hoc"
costituito dal Centro Nazionale Sangue

Composizione gruppo di lavoro:

Franco Bambi, Claudia Del Fante, Francesco Fiorin, Ursula La Rocca, Mauro Montanari, Claudio Napoli, Simonetta Pupella, Gianluca Ubezio,

Redatto da: Ursula La Rocca, Simonetta Pupella, Gianluca Ubezio

Revisionato da: Maria Pia Mariani, Letizia Lombardini

Validazione metodologica: Ivana Menichini



SCOPO DELLA GUIDA

L'attività di raccolta delle cellule terapeutiche del sangue periferico :

- **coinvolge i ST, che mettono a disposizione dei Programmi Trapianto emopoietico l'esperienza professionale dell'unità operativa di aferesi terapeutica (unità di raccolta);**
- **risponde a requisiti minimi, strutturali, tecnologici e organizzativi definiti in specifici atti normativi in materia trasfusionale e in materia di cellule e tessuti**

E' essenziale, dunque:

Stabilire standard operativi omogenei ed elevati rispondendo a esigenze cliniche ed organizzative delle unità di raccolta coinvolte, a garanzia di un prodotto cellulare di qualità e di massima sicurezza di donatori e riceventi.

SCOPO DELLA GUIDA

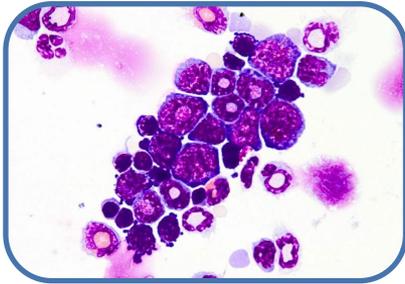
La guida:

- è volta a **focalizzare** l'attenzione su specifici **aspetti operativi dei processi di preparazione del prodotto cellulare (manufacturing)**, in cui parte terza è l'azienda farmaceutica verso la quale il ST svolge il ruolo di fornitore del prodotto cellulare, materia prima;
- enfatizza gli **standard operativi delle Good practice guidelines (GPGs)**; in particolare, sono considerati gli standard applicabili ad **alcuni processi critici** che impattano sulla **preparazione dei prodotti cellulari**.

Uno **strumento di guida** all'applicazione di **standard operativi** anche nel contesto di **un'autovalutazione** dell'unità di raccolta propedeutica all'accREDITAMENTO volontario o istituzionale.

CAMPO DI APPLICAZIONE

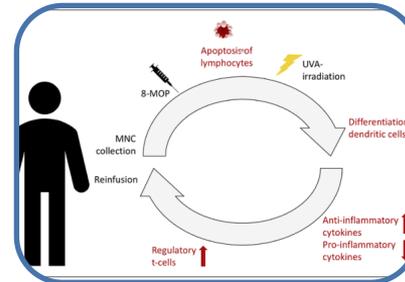
La guida si applica alle **attività di raccolta delle cellule terapeutiche del sangue periferico**:



Raccolta di **CSE**



Raccolta di **linfociti da donatore allogenico per infusione** nel paziente sottoposto a **trapianto di CSE (DLI)**



Fotochemioterapia extracorporea (FCE) per la gestione della **Graft Versus Host Disease (GVHD) acuta e cronica**;



Raccolta cellulare (linfociti, monociti, cellule Natural Killer) finalizzata alla produzione di **terapie cellulari avanzate**

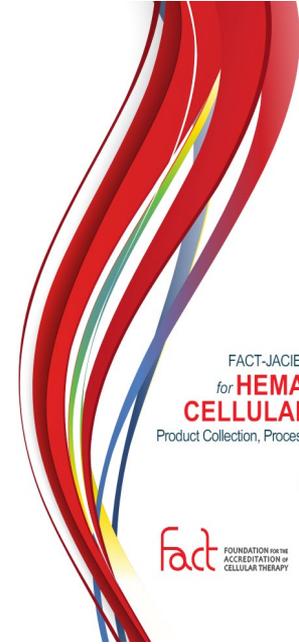
Si applica **dalla presa in carico del donatore/paziente fino al rilascio del prodotto terapeutico al laboratorio di processazione o istituto dei tessuti (IT)** in funzione della sua destinazione finale.

LE FONTI: RIFERIMENTI NORMATIVI E STANDARD



I riferimenti normativi e i principali standard nazionali e internazionali sono stati inseriti con uno specifico codice colore:

- EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”
- Rep. Atti n. 49/ CSR 5 maggio 2021
- Rep. Atti n. 29/CSR 25 marzo 2021
- Jacie 8th Edition



FACT-JACIE International Standards
for **HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY**
Product Collection, Processing, and Administration

EIGHTH EDITION 8.1



Requisiti strutturali e gestione degli ambienti (A)			
Codice	Requisito	Rif. normativo e bibliografici	Esempi di evidenze oggettive
A.1	L'Unità di Raccolta delle cellule terapeutiche (UR-CT) dispone di locali idonei all'uso previsto, con specifico riferimento alla necessità di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori e, all'esigenza, di agevolare gli interventi di manutenzione e le operazioni di pulizia finalizzate a minimizzare il rischio di contaminazioni.	EDQM-SPG, C1.3 Rep. Atti n. 49/CSR 5 maggio 2021, art. 2.1.3 Rep. Atti n. 29/CSR 25 marzo 2021, art. 2.1.3 Ann. C1.3.1	<p>Per tutti gli ambienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planimetria quotata e funzionale. <p>• Compatibilità del layout dei locali con il flusso operativo del processo di raccolta delle CT (es. organizzazione degli spazi e disposizione degli arredi/apparecchiature all'interno dei locali, aderenza dei percorsi logistici).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adeguatezza dei locali ai fini dell'esecuzione delle operazioni di pulizia e manutenzione previste. • Documentazione tecnica comprovante l'idoneità dei locali alla destinazione d'uso. • Piani per la qualificazione dei locali/aree e relative registrazioni. • Piani di monitoraggio delle condizioni ambientali (al minimo temperature, umidità ed in base ad apposite valutazioni dei rischi, anche monitoraggio microbiologico periodico di aria e superfici) e relative registrazioni.

STRUTTURA DELLA GUIDA

1. Scopo della Guida	5
2. Campo di applicazione.....	6
3. Struttura della Guida	7
4. Abbreviazioni	7
5. Riferimenti normativi e bibliografici.....	8
Requisiti strutturali e gestione degli ambienti (A).....	10
Requisiti tecnologici e gestione delle apparecchiature e dei materiali (AM).....	15
Sistemi gestionali informatizzati (SGI)	22
Personale e organizzazione (PO).....	26
Fornitori di beni e servizi e outsourcing (FO).....	35
Valutazione e contenimento del rischio (R).....	37
Qualificazione, convalida e change control (QCC).....	41
Misurazione, analisi e miglioramento della qualità (Q).....	41

I parte:
Introduttiva e generale

II parte:
Sezioni specifiche sui
requisiti

La guida è strutturata in tabelle che indicano nelle colonne, procedendo da sinistra verso destra:

Requisito		Rif. normativi e bibliografici	Esempi di evidenze oggettive
Codice	Descrizione		
A.1	L'Unità di Raccolta delle cellule terapeutiche (UR-CT) dispone di locali idonei all'uso previsto, con specifico riferimento alla necessità di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori e, all'esigenza, di agevolare gli interventi di manutenzione e le operazioni di pulizia finalizzate a minimizzare il rischio di contaminazioni.	EDQM-GPGs, Ch.3 Rep. Atti n.49/CSR 5 maggio 2021, 4.2.1.1 Rep. Atti n.29/CSR 25 marzo 2021, S.1 Jacie, C2.1.1	Per tutti gli ambienti: <ul style="list-style-type: none"> • Planimetria quotata e funzionale. • Compatibilità del <i>lay-out</i> dei locali con il flusso operativo del processo di raccolta delle CT (es. organizzazione degli spazi e disposizione degli arredi/apparecchiature all'interno dei locali, adeguatezza dei percorsi logistici). • Adeguatezza dei locali ai fini dell'esecuzione delle operazioni di pulizia e manutenzione previste. • Documentazione tecnica comprovante l'idoneità dei locali alla destinazione d'uso. • Piani per la qualificazione dei locali/aree e relative registrazioni. • Piani di monitoraggio delle condizioni ambientali (al minimo temperatura, umidità ed in base ad apposita valutazione dei rischi, anche monitoraggio microbiologico periodico di aria e superfici) e relative registrazioni.

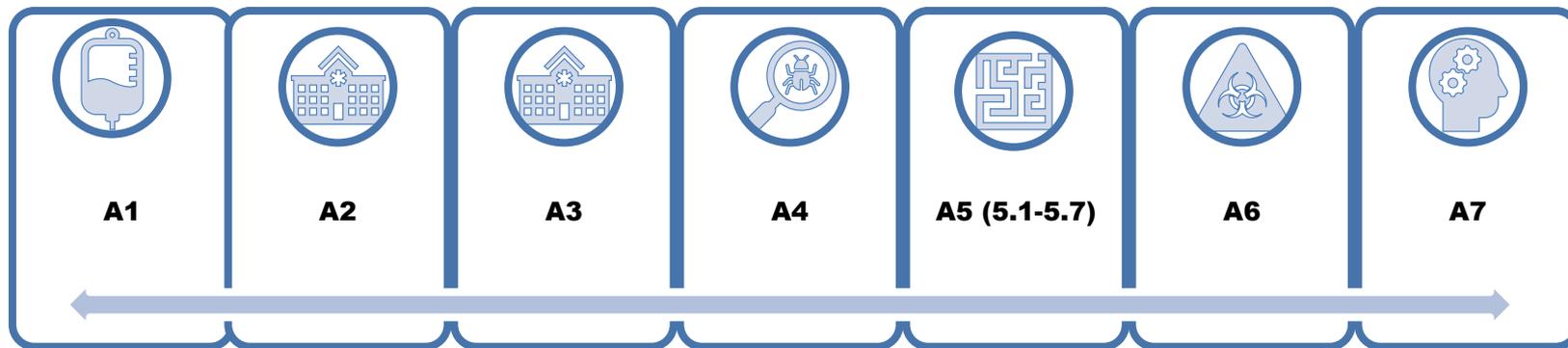
• il **codice e la descrizione dei requisiti** (il codice è rappresentato da un numero progressivo associato al codice assegnato alla specifica sezione della guida);

• i **riferimenti applicabili** (normativa e principali raccomandazioni disponibili a livello nazionale ed europeo) in corrispondenza di ciascun requisito;

• **gli esempi di evidenza oggettiva** della rispondenza della Struttura valutata ai requisiti applicabili (fornite solo a **scopo esemplificativo**, avendo l'Organizzazione verificata facoltà di stabilire il tipo di evidenza da produrre al fine di attestare l'allineamento ai singoli requisiti).

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A, AM, SGI, PO, OF, R, QCC, Q)

Requisiti strutturali e gestione degli ambienti(A)

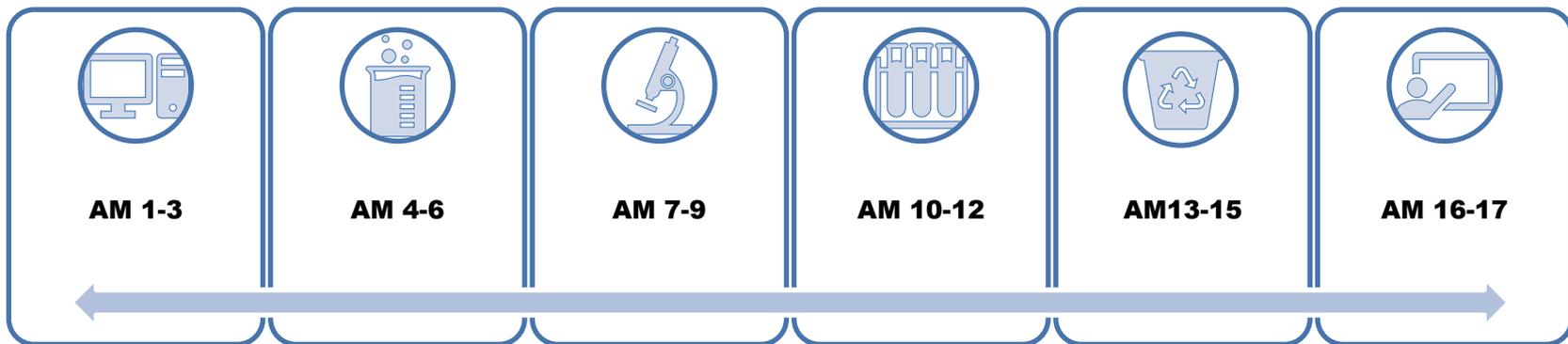


❑ L'Unità di Raccolta delle cellule terapeutiche (UR-CT) dispone di **locali idonei all'uso previsto**, con specifico riferimento alla **necessità di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico**, al fine di **contenere il rischio di errori** e, all'esigenza di **minimizzare il rischio di contaminazioni**.

❑ Laddove siano effettuate **manipolazioni minime del prodotto che prevedano interruzioni del circuito chiuso (FCE)**, sono adottate **soluzioni atte ad assicurare il mantenimento della sua qualità e sicurezza**, verificate in fase di convalida del processo interessato.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A, AM, SGI, PO, OF, R, QCC, Q)

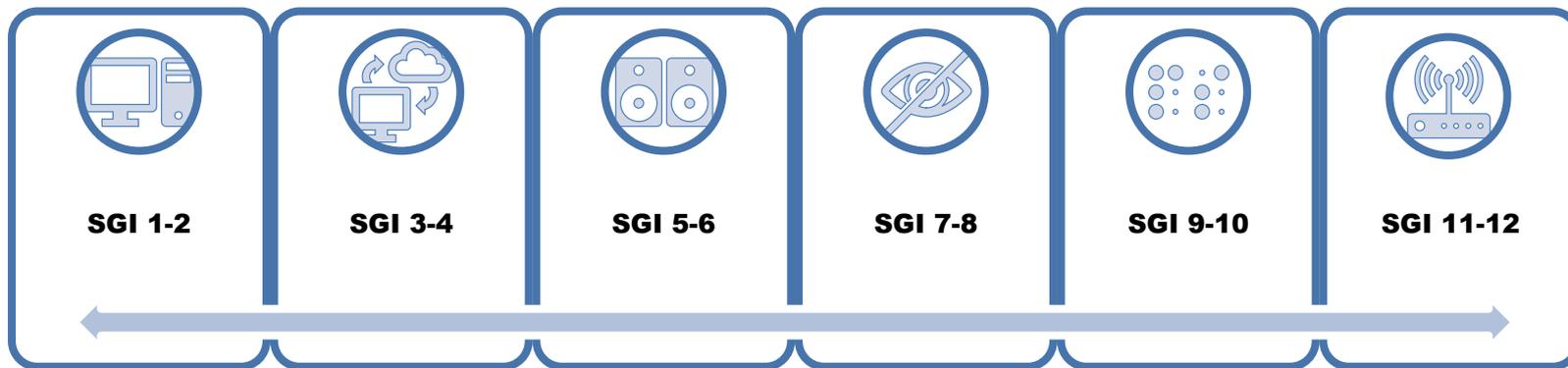
Requisiti tecnologici e gestione delle apparecchiature e dei materiali (AM)



- ❑ I materiali che entrano in contatto con il donatore o il paziente o con i prodotti cellulari terapeutici sono sterili e di grado (classificazione) appropriato all'utilizzo, specificamente autorizzato per l'uso umano e conforme alla normativa vigente in materia.
- ❑ Sono utilizzati separatori cellulari atti a garantire caratteristiche prestazionali che assicurino il massimo grado di sicurezza per il paziente, il donatore e gli operatori sanitari, nonché la qualità dei prodotti finali, ed il soddisfacimento degli standard di qualità definiti per l'impiego terapeutico.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A, AM, **SGI**, PO, OF, R, QCC, Q)

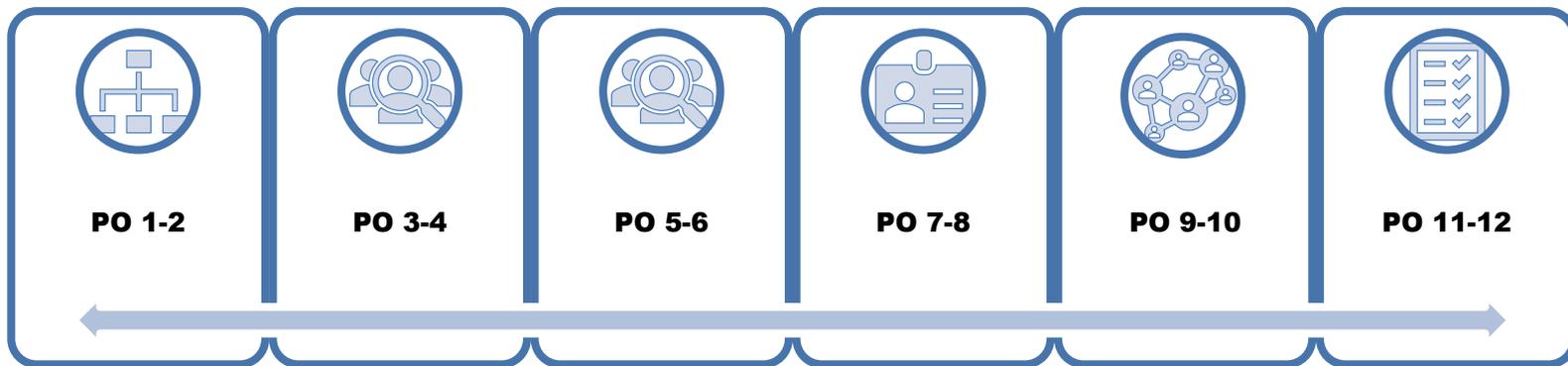
Sistemi gestionali informatizzati (SGI)



- ❑ I **software e le dotazioni tecnologiche** ed informatiche sono conformi ai requisiti previsti dalla normativa vigente e **sono commisurati alle tipologie ed ai volumi delle prestazioni erogate.**
- ❑ Sono **disponibili procedure per il back-up dei dati e per il ripristino degli stessi.**
- ❑ È garantita la **possibilità di identificare in maniera univoca l'operatore responsabile** dell'inserimento dei dati.
- ❑ I **software e le dotazioni informatiche garantiscono la corretta e univoca identificazione dei prodotti cellulari** e il **corretto abbinamento di questi con il donatore/paziente** da cui sono raccolti.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A,AM,SGI, **PO**, OF, R, QCC, Q)

Personale e organizzazione (PO)

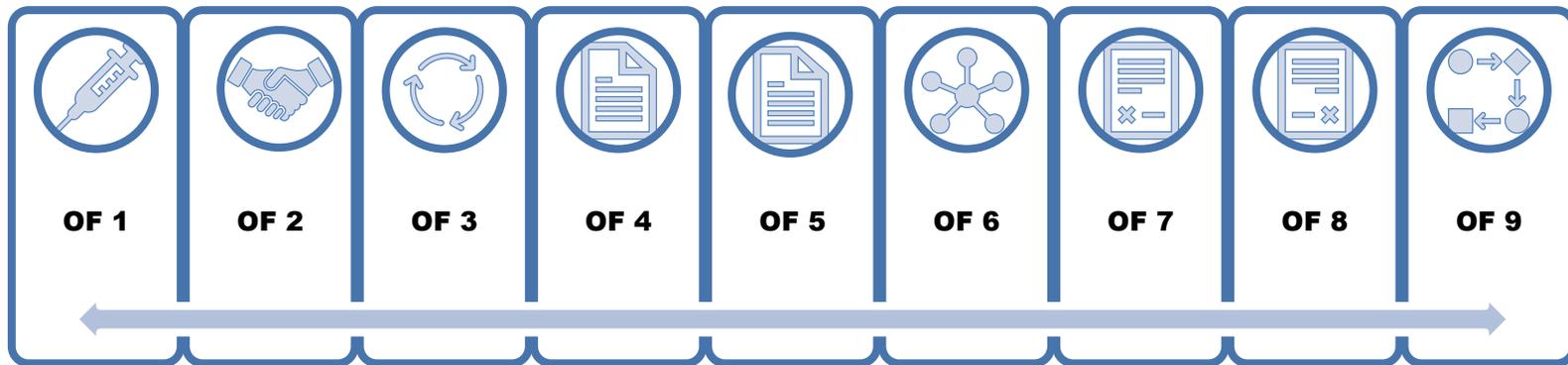


La dotazione organica dovrebbe essere caratterizzata da numero adeguato, con qualifiche ed esperienza necessarie, per svolgere le attività previste nel settore (Direttiva 2005/62/CE Allegato 2.1).

Sono disponibili **job description che esplicitano chiaramente compiti e responsabilità**, opportunamente verificate, **di tutto il personale** il cui operato condiziona qualità e sicurezza della raccolta.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A,AM,SGI, PO, **OF**, R, QCC, Q)

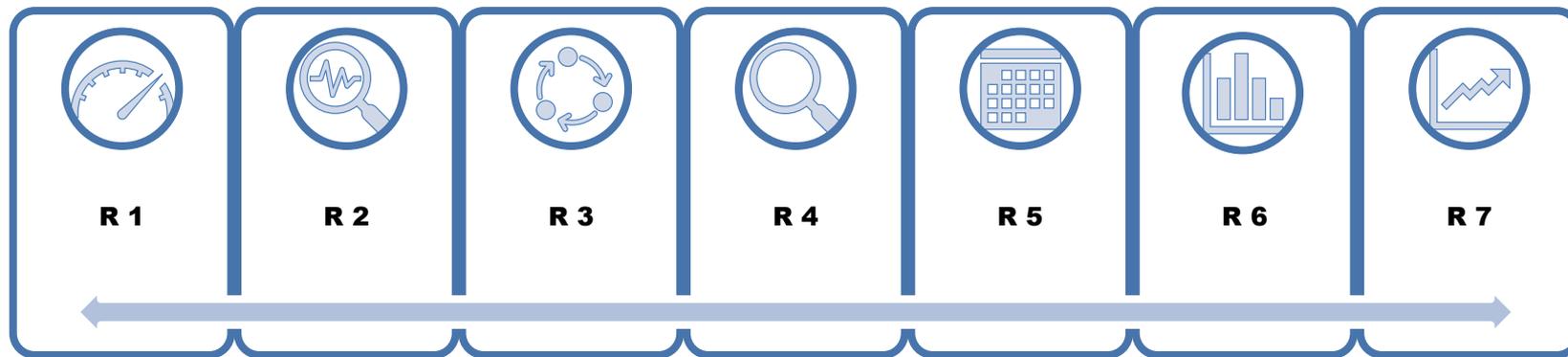
Fornitori di beni e servizi e outsourcing (OF)



- I fornitori di beni e servizi vengono qualificati sulla base della loro capacità di rispondere a specifici requisiti.
- La conformità alle specifiche definite dei prodotti/beni acquistati, laddove questi influenzino la qualità e la sicurezza dei prodotti cellulari terapeutici, è costantemente monitorata.
- Sono definite modalità atte a garantire la continuità della fornitura di beni e servizi che possono condizionare la continuità delle attività di raccolta di prodotto di CT e la qualità e sicurezza del prodotto stesso.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A,AM,SGI, PO,OF, R, QCC, Q)

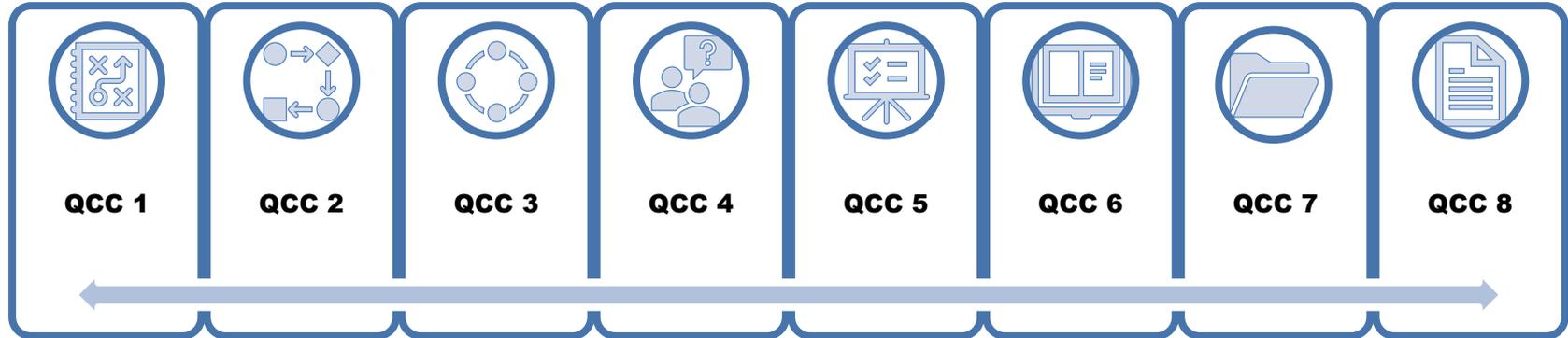
Valutazione e contenimento del rischio (R)



- La **valutazione del rischio** è finalizzata a garantire che la **gestione dei processi e il monitoraggio della qualità siano improntati ai principi di contenimento del rischio.**
- È adottato un **sistematico processo di valutazione, controllo, comunicazione e revisione dei rischi stimati nel ciclo di vita dei processi** che influiscono sulla **qualità della raccolta dei prodotti.**
- In caso di **modifiche del processo**, viene effettuata una **valutazione del rischio**, finalizzata a identificare le azioni più appropriate per il **contenimento** dello stesso.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A,AM,SGI, PO,OF, R, **QCC**, Q)

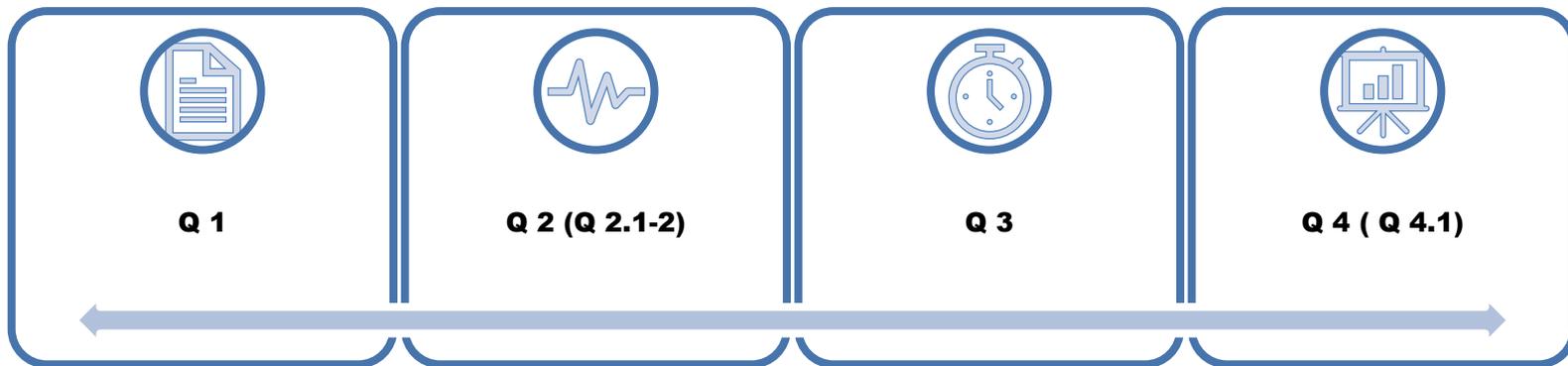
Qualificazione, convalida e change control (QCC)



- È disponibile una procedura che definisce le **modalità di svolgimento delle attività di convalida dei processi critici.**
- I **processi di raccolta delle CT, di conservazione temporanea e di trasporto vengono convalidati.**
- I **sistemi impiegati per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica** vengono **convalidati**, a fronte di risultati attesi specificati.
- È adottato un **sistema documentato** per il **controllo dei cambiamenti da introdurre nei processi/attività** che influenzano il **livello di qualità e sicurezza del prodotto cellulare terapeutico**, del donatore o del paziente.

DESCRIZIONE DI SEZIONI (A,AM,SGI, PO, FO, R, QCC, Q)

Misurazione, analisi e miglioramento della qualità (Q)

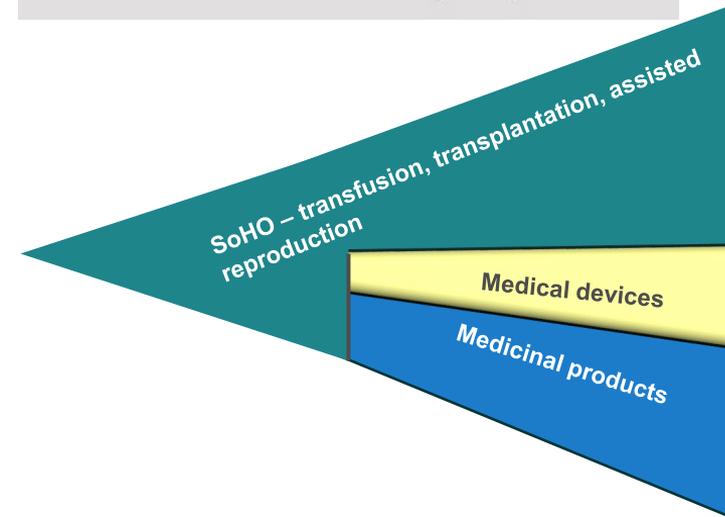


- Gli scostamenti** rispetto ai **parametri di qualità e sicurezza riscontrati sono documentati.**
- È adottato un **sistema documentato per l'effettuazione di periodici audit interni della qualità.**
- Il **piano di gestione della qualità** include politiche e procedure formalizzate per la **gestione di eventi critici**, quali errori, incidenti, deviazioni, reazioni avverse, reclami ed eventi indesiderati evitati (near miss).
- La **Direzione** effettua **periodiche revisioni del sistema qualità, almeno su base annuale.**

ATMP ALLA LUCE DEL REGOLAMENTO SOHO

Le **SoHO** possono essere preparate e stoccate in vari modi, diventando **preparazioni di SoHO**, applicate sui **riceventi di SoHO**.

Le **SoHO** possono essere **utilizzate** anche **per fabbricare prodotti disciplinati da altre normative dell'Unione**, in particolare le normative concernenti i dispositivi medici, disciplinati dal regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, **i medicinali per terapie avanzate** disciplinati dal regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, **nonché i medicinali sperimentali**, disciplinati dal regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio.



CONCLUSIONI

Documento comune di confronto tra GPGs, requisiti minimi, normative di matrice europea, standard professionali di eccellenza per l'attività di reperimento, qualificazione biologica, conservazione e distribuzione di prodotti cellulari ad uso terapeutico, **a disposizione delle unità di raccolta dei ST, sempre più coinvolte in tali attività, anche alla luce dei sempre più ampi scenari di utilizzo delle cellule immunocompetenti.**

Non intende duplicare la declinazione dei requisiti minimi, ma piuttosto **focalizzare l'attenzione** su specifici **aspetti operativi dei processi di preparazione del prodotto cellulare (manufacturing)**, divenuti **centrali** soprattutto **nella preparazione di prodotti destinati alla terapia cellulare avanzata**. Attualmente molti di tali processi sono condizionati dall'interfaccia con **una parte terza** (azienda farmaceutica) verso la quale **il ST svolge il ruolo di fornitore** del prodotto cellulare, **materia prima** per la preparazione di **farmaci per terapia avanzata**.

Strumento di integrazione dei diversi riferimenti, con particolare riguardo ai requisiti di rispondenza ad un sistema di gestione qualità applicato alle attività terapeutiche proprie della medicina trasfusionale che riguardano il trapianto ematopoietico, **per un supporto all'armonizzazione ed alla standardizzazione delle attività di raccolta.**



Gianluca Ubezio
Francesco Fiorin
Franco Bambi
Mauro Montanari
Claudia Del Fante
Claudio Napoli
Maria Pia Mariani
Letizia Lombardini
Ivana Menichini
Nadia Lopez
Simonetta Pupella

*Grazie per
l'attenzione!*