

## DOCUMENTO DI CONSENSO

### SUI CONTROLLI DA ESEGUIRE PRESSO LE UFA

| STATO DELLA REVISIONE |           |                 |                                               |
|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------------------------------|
| N.                    | Data/Anno | Modifiche       | Autori                                        |
| 01                    | 2025      | Revisione       | Boni Massimo, Buffa Elena e Grande Elisabetta |
| 00                    | 2022      | Prima emissione | Componenti Gruppo di Lavoro Anno 2022         |

#### **Gruppo di Studio Farmacisti Ospedalieri**

**Coordinatori:** Massimo Boni, Elena Buffa, Barbara Mosso

**Componenti Gruppo di Lavoro Anno 2022:** Albini Elisa Maria Erina, Amadio Michele, Amato Cristina, Bellerio Marco, Bonadeo Enrica, Cammarata Roberta, Castellino Loredana, Elia Assunta, Giolito Marina, Grande Elisabetta, Merlo Ugo, Nada Cinzia, Nanni Daniela, Omini Luisa, Osella Sara, Pace Jessica, Pronsati Stefano, Rosano Silvia, Tagini Valentina, Toffano Anna Maria

#### **Documento approvato dal Gruppo di Studio**



## **Introduzione:**

La tutela della condizione di salute del paziente e dell'operatore rappresenta, ad oggi, uno degli obiettivi prioritari dell'assistenza sanitaria.

In una struttura ospedaliera e in particolar modo in una Ufa, processi organizzativi non programmati e non controllati possono impattare negativamente sia sulla qualità delle cure erogate al paziente sia sulla gestione delle attività di manipolazione di farmaci antitumorali.

Pertanto, allo scopo di garantire il rispetto dei requisiti richiesti nell'allestimento di preparati magistrali sterili, è necessario prevedere un percorso di qualifica degli ambienti, dei processi e degli allestimenti.

Nel corso del 2018, nell'ambito delle attività del gruppo di studio dei Farmacisti della Rete Oncologica è stata effettuata una raccolta dei dati in merito allo stato dell'arte sulle attività di controllo intraprese dai vari Presidi a garanzia della qualità e sicurezza degli allestimenti.

Dalla elaborazione della raccolta dati è emersa l'estrema disomogeneità della modalità di svolgimento dei controlli. In particolare nell'ambito della convalida media-fill molto diverse sono risultate le interpretazioni in merito a run size e worst case. Anche la frequenza dei campionamenti dei parametri fisici e microbiologici o dei test di sterilità, del lal test e del media-fill è risultata molto diversa tra le varie Ufa.

Per l'armonizzazione delle procedure è necessario considerare l'aspetto operativo e la concreta capacità delle UFA di applicare autonomamente quanto previsto da normativa all'interno dei limiti economici imposti a livello aziendale e regionale.

Il presente documento di consenso si propone quindi di indicare in un contesto di sostenibilità economica, requisiti minimi di qualità per la gestione dei controlli previsti dalla normativa, in modo da riallineare, su standard comuni, tutte le UFA della Regione.

## **Obiettivi:**

Uniformare a livello regionale standard, modalità di gestione e frequenza di convalide e controlli previsti per le UFA dalla normativa vigente e dalle principali linee guida.



## **Materiali e metodi:**

Per l'identificazione degli standard, il GdS ha sviluppato il progetto nel seguente modo:

- 1. review della letteratura nazionale ed internazionale di riferimento;***
- 2. definizione e descrizione dei processi relativi ai controlli, degli standard di riferimento ed eventuali commenti del Gruppo Di Studio (GdS) di Farmacisti della Rete Oncologica;***
- 3. cenni sul risk assessment in UFA.***

## **1. REVIEW DELLA LETTERATURA NAZIONALE ED INTERNAZIONALE DI RIFERIMENTO**

La letteratura presa in considerazione è stata la seguente:

### **NORMATIVA, LINEE GUIDA E STANDARD NAZIONALI:**

- Standard tecnici di galenica oncologica SIFO 2012-2016.
- “Raccomandazioni su standard per la centralizzazione delle terapie oncologiche parenterali in Regione Piemonte”. A cura del Gruppo di Studio Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie del Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta. Anno 2014. (<http://www.reteoncologica.it/area-operatori/gruppi-per-patologie/patologie/rapporti-tra-farmacie-ed-oncoematologie/436-raccomandazioni-2>).
- Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione.
- Raccomandazione Ministeriale n.14 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI DITERAPIA CON FARMACI ANTIBLASTICI”.
- Documento di aggiornamento ISPESL “Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici”, versione maggio 2010.
- Documento di Linee-Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario, Provvedimento 5 agosto 1999 - GU del 7-10-1999.DM del 18 febbraio 1999.

## NORMATIVA, LINEE GUIDA E STANDARD INTERNAZIONALI:

- Good Manufacturing Practice EU - Annex1.
- ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products.
- ISO 14644-1 Classificazione del livello di pulizia dell'aria.
- ISO 14644-2 Specifiche dei test e procedure di sorveglianza per rispettare i requisiti di 14644-1.
- ISO 14644-3 Procedure di esecuzione dei test.
- ISO 14644-7 Dispositivi separati (cappe, glovebox, isolatori, miniambienti).
- ISO 14644-8 Classificazioni di contaminazioni molecolari aereotrasportate.
- UNI EN 17141:2021 Camere bianche ed ambienti controllati associati- Controllo della biocontaminazione.
- UNI EN 12469:2000 Biotechnology. Performance criteria for microbiological safety cabinets
- ISOPP Standard of Practice Safe handling of Cytotoxics, 2022.
- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centres for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
- PIC/S guideline PI 007-6 "Validation of aseptic processes".
- PIC/S guideline PE 010-04 "PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments"
- PIC/S guideline PE 009-16, 2022.
- Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service (QuapoS 6)-European Society of Oncology Pharmacy (ESOP).
- FDA "Guideline for industry - sterile drug product produced by aseptic processing - current good manufacturing practice".
- ICH Harmonised Tripartite Guideline "Quality Risk Management" Q9.

La revisione di letteratura è stata propedeutica alla definizione e descrizione dei processi relativi ai controlli da eseguire nelle UFA ed alla individuazione degli standard di riferimento.

## **2. DEFINIZIONE E DESCRIZIONE DEI PROCESSI RELATIVI AI CONTROLLI E DEGLI STANDARD DI RIFERIMENTO**

Sulla base della revisione della letteratura sono stati individuati i seguenti macro-processi inerenti i controlli:

- **MACRO-PROCESSO 1:** controlli necessari alla classificazione e monitoraggio ambientale dell'UFA
- **MACRO-PROCESSO 2:** controlli per garantire la sicurezza dei lavoratori
- **MACRO-PROCESSO 3:** controlli per il rilascio del prodotto allestito

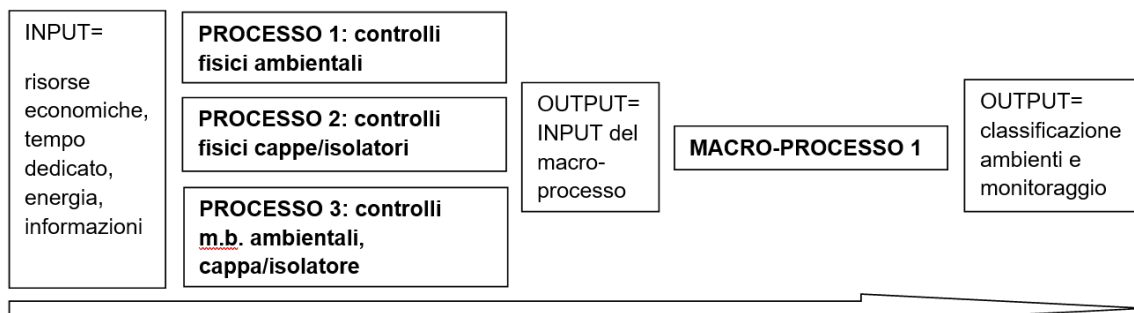
Per ciascun macro-processo sono stati analizzati tutti i processi.

Per ogni tipologia di processo sono state individuate le attività che lo compongono, fornendone la spiegazione, il riferimento di letteratura considerato dal GdS, i limiti previsti dalla letteratura per la rispondenza agli standard, la frequenza raccomandata ed eventuali suggerimenti del GdS sulla migliore gestione in termini di reale applicabilità.

### **MACRO-PROCESSO 1**

#### **Controlli necessari alla classificazione e monitoraggio ambientale dell'UFA.**

**-OBIETTIVO del macro-processo:** rispondenza alla normativa, garanzia di un prodotto di qualità, soddisfazione del "cliente".



## **PROCESSO 1: CONTROLLI FISICI AMBIENTALI:**

### **1-CONTA PARTICELLARE AMBIENTE**

Il test viene effettuato per certificare e verificare la classe di pulizia dell'aria in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644–1:2016 (recentemente implementata dalla UNI EN ISO 17141:2020) e per effettuare misurazioni periodiche in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644–2:2016; la procedura viene eseguita in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644–3:2006 Annex B.1.

Il test può essere eseguito in due condizioni di occupazioni definite:

- “*At rest*” o “Impianto fermo”: le misure vanno fatte con le macchine funzionanti ma senza personale.
- “*In operation*”: in questo caso le misure vanno eseguite con macchine e personale presenti e normalmente attivi.

| <b>Controlli particellari</b>                                                                                                                        |                   |            |                     |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|---------------------|--------------|
| <b><i>Limiti di concentrazione per m<sup>3</sup> di particelle</i></b>                                                                               |                   |            |                     |              |
| <b>Class Name</b>                                                                                                                                    | <i>At rest(b)</i> |            | <i>In operation</i> |              |
|                                                                                                                                                      | <b>≥0.5μ</b>      | <b>≥5μ</b> | <b>≥0.5μ</b>        | <b>≥5μ</b>   |
| <i>A</i>                                                                                                                                             | 3520              | 20         | 3520                | 20           |
| B(a)                                                                                                                                                 | 3520              | 29         | 352000              | 2900         |
| C(a)                                                                                                                                                 | 352000            | 2900       | 3520000             | 29000        |
| D(a)                                                                                                                                                 | 3520000           | 29000      | Non definito        | Non definito |
| <b><i>Frequenza raccomandata</i></b>                                                                                                                 |                   |            |                     |              |
| Ai fini della <b>classificazione degli ambienti</b> dalle PIC/s 2014 PE010-4 annex 1 e dalle LG SIFO 2016 la frequenza per tali controlli è ANNUALE. |                   |            |                     |              |

Ai fini del **monitoraggio periodico** le PIC/s riportano una frequenza raccomandata di 3 mesi, gli standard QuapoS 6 fanno riferimento a controlli da effettuare come regolare attività di analisi dei rischi. ***Il GdS suggerisce che la frequenza debba essere adeguata alla valutazione del rischio, supportata da documentazione locale di risk assessment, ed effettuata almeno con cadenza annuale.***

Note:

- (a): per il rispetto delle specifiche, nelle Classi B,C, e D il ricambio di aria deve essere correlato alla dimensione dell'ambiente e ai macchinari e al personale presente.
- (b): I valori indicati sul massimo numero di microparticelle ammesso nella condizione "at rest" corrispondono approssimativamente a quelli dati dallo FS 209 e dalla ISO 14644-1: le classi A e B corrispondono alla classe 100 o M1.5 dello FS209E e alla ISO5 della ISO 14644-1, così come la classe C corrisponde alla classe 10000 o M5.5 e alla ISO7 e la classe D corrisponde alla classe 100000 o M6.5 e alla ISO 8.

#### ***Numero minimo dei punti di campionamento***

Per il numero di punti di campionamento aria fare riferimento alla Tabella B.2 della ISO 17141: 2021 che fornisce il numero di posizioni di campionamento in relazione all'area basata sulla Tabella A.1 della ISO 14644-1:2016.

**Table B.2 — Minimum number of sample locations for active air monitoring in cleanrooms**

| Cleanroom area<br>m <sup>2</sup> | Minimum number of locations for active air<br>measurement |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ≤ 8                              | 1                                                         |
| > 8 ≤ 28                         | 2                                                         |
| > 28 ≤ 52                        | 3                                                         |
| > 52 ≤ 68                        | 4                                                         |
| > 68 ≤ 104                       | 5                                                         |
| > 104 ≤ 148                      | 6                                                         |
| > 148 ≤ 232                      | 7                                                         |
| > 232 ≤ 436                      | 8                                                         |
| > 436 ≤ 1 000                    | 9                                                         |
| > 1 000                          | Determine using Formula B.1                               |

## 2-ALTRI CONTROLLI FISICI AMBIENTALI:

### NUMERI RICAMBI ORARI DELL'ARIA , VELOCITA' ARIA IMMESSA NELL'AMBIENTE

I test sono condotti per determinare la velocità media del flusso dell'aria, il volume d'aria, la portata dell'aria, l'unidirezionalità del flusso e il numero dei ricambi orari presenti nell'ambiente a contaminazione controllata, in accordo con la normativa internazionale ISO 14644-3:2006.

In base alla tipologia di distribuzione dell'aria all'interno dell'ambiente controllato, viene determinato il numero delle postazioni di prelievo sul filtro, il numero dei campionamenti e la durata della misura.

Il test del numero dei ricambi d'aria viene eseguito in condizioni occupazionali AT-REST e con un intervallo massimo di 12 mesi, in accordo alle norme ISO 14644-3 : 2006.

***Il GdS ritiene di suggerire l'esecuzione del test ogni sei mesi.***

L'aria proveniente dall'esterno viene aspirata e forzata a passare attraverso un impianto di trattamento dotato di filtri ad alta efficienza. La filtrazione dell'aria per classi A,B,C deve avvenire



attraverso filtri assoluti HEPA H 14 (>99,995%) (EN 1822) con ritenzione di particelle pari a 0,3 micron per contenere il rischio della contaminazione chimico-biologica. Sui filtri HEPA vengono effettuate verifiche di efficienza del filtro con Emery test o Leak test , almeno ogni 24 mesi ( ISO 14644- 3 : 2006).

Il locale deve essere controllato per la temperature 20°-24°(Linee guida Sifo 2016) e umidità relativa 40-60% ( Linee guida Sifo 2016). Questi valori assicurano un buon livello di benessere per gli operatori e la minimizzazione della proliferazione microbica.

#### **DIFFERENZA DI PRESSIONE RISPETTO AL LOCALE ADIACENTE DI CLASSE INFERIORE.**

Lo scopo del test è verificare che il sistema di ventilazione sia in grado di mantenere una differenza di pressione tra il locale e gli ambienti confinanti di classe . La differenza di pressione consigliata minima è di almeno 10 Pascal (linee guida Sifo), inferiore a 15 Pascal (ISO 14644-3: 2006).

***Il GdS ritiene che la differenza di pressione minima sia di almeno 10 Pascal, come da Linee guida Sifo.***

| Altri controlli fisici ambientali                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------|
| Class Name                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ricambi d'aria /h | Velocità del flusso d'aria (m/s, +/-20%) |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | NA                | 0,45                                     |
| B                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | >20               | NA                                       |
| C                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | >20               | NA                                       |
| D                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | >10               | NA                                       |
| Frequenza raccomandata                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                          |
| Ai fini della <b>classificazione ambientale</b> dalle PIC/s PE010-04 e dalle LG SIFO 2016 per tali controlli è ANNUALE. Ai fini del <b>monitoraggio periodico</b> le PIC/s riportano una frequenza raccomandata per le differenze pressorie tra le stanze pari a: prima di ciascuna giornata lavorativa. |                   |                                          |

## **PROCESSO 2: CONTROLLI FISICI CAPP/ISOLATORE:**

### **1-VERIFICA CLASSE CONTAMINAZIONE PARTICELLARE CAPP**

Il test viene effettuato per certificare e verificare la classe di pulizia dell'aria in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644-1:2016 e per effettuare misurazioni periodiche in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644-2:2016; la procedura viene eseguita in conformità alla Normativa internazionale UNI EN ISO 14644-3:2006 Annex B.1 e alle linee guida ISPEL del dicembre 2009.

Viene verificato il corretto funzionamento del sistema di trattamento dell'aria, che deve permettere di mantenere la contaminazione particellare inferiore ai valori limite previsti dalla normativa di riferimento per la classe di contaminazione A (GMP\_Annex 1).

Il test può essere eseguito in due condizioni di occupazioni definite:

- “At rest” o “Impianto fermo”: le misure vanno fatte con le macchine funzionanti ma senza personale
- “In operation”: (in questo caso le misure vanno eseguite con macchine e personale presenti e normalmente attivi) da eseguirsi nell'ambito di una convalida GMP.

| <b>Controlli particellari cappa/isolatore</b>                                                                                     |         |    |              |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|--------------|----|
| <i>Numero massimo consentito di particelle per m<sup>3</sup>, di dimensioni uguali o superiori a quelle riportate in tabella.</i> |         |    |              |    |
|                                                                                                                                   | at rest |    | in operation |    |
| Class Name                                                                                                                        | 0.5μ    | 5μ | 0.5μ         | 5μ |
| A                                                                                                                                 | 3520    | 20 | 3520         | 20 |
| <b><i>Frequenza raccomandata</i></b>                                                                                              |         |    |              |    |

Ai fini della **classificazione degli ambienti** dalle PIC/s PE010-04 e dalle LG SIFO 2016 per tali controlli è ANNUALE. Ai fini del **monitoraggio periodico** le PIC/s riportano una frequenza raccomandata di 3 mesi, gli standard QuapoS 6 fanno riferimento a controlli da effettuare come regolare attività di analisi dei rischi. ***Il GdS suggerisce che la frequenza debba essere adeguata alla valutazione del rischio, supportata da documentazione locale di risk assessment, ed effettuata almeno con cadenza annuale.***

..

## 2-ALTRI CONTROLLI FISICI CAPP/ISOLATORE

### - VERIFICHE SULL'ARIA:

#### CAPPA/ISOLATORE:

Questi test sono condotti per determinare le caratteristiche del flusso d'aria all'interno delle diverse tipologie di cappe e includono:

- controlli obbligatori ai fini della classificazione ambientale secondo le PIC/s PE010-04 e la Normativa Europea EN ISO 14644-1 con frequenza raccomandata annuale:

- Velocità del flusso d'aria (per cappa 0.45 m/s +/- 20%);
- Verifica unidirezionale flusso in uscita filtro;
- Verifica uniformità flusso aria;
- Verifica velocità aria barriera/griglia anteriore;

- controlli facoltativi:

- SMOKE TEST per verificare l'omogeneità e la linearità del flusso unidirezionale

#### **- VERIFICHE SUI FILTRI HEPA:**

Questi test sono condotti per verificare lo stato e l'efficienza dei filtri HEPA delle diverse tipologie di cappe/isolatori, e includono:

- Verifica dell'integrità dei filtri HEPA: controllo obbligatorio ai fini della classificazione ambientale secondo le PIC/s PE010-04, con frequenza raccomandata annuale;
- Verifica capacità di filtraggio di filtri HEPA/ULPA;
- Verifica della differenza di pressione attraverso i filtri HEPA: controllo raccomandato secondo le PIC/s PE010-04 ai fini del monitoraggio dei parametri fisici per mantenere il processo sotto controllo e conferire un più elevato grado di attendibilità ai protocolli di convalida di processo (Es. Media-fill); la frequenza raccomandata è "prima di ciascuna giornata lavorativa". *Il GdS ritiene che tale frequenza sia superflua in quanto tali controlli risultano far parte dei controlli integrati effettuati in continuo dalla maggior parte dei modelli di cappe/isolatori in commercio.*

#### **PROCESSO 3: CONTROLLI MICROBIOLOGICI AMBIENTE/APPARECCHIATURE:**

Tale attività ha lo scopo di verificare che gli ambienti e le attrezzature appartengano effettivamente alla classe di contaminazione microbiologica stabilite sia in condizioni "at rest" che "in operation", secondo la normativa vigente.

Per quanto riguarda il controllo della biocontaminazione all'interno delle camere bianche, si è finora fatto riferimento alle norme **UNI EN ISO 14698-1** "Camere bianche e ambienti controllati associati - controllo della biocontaminazione Parte 1: Principi generali e metodi" ed **UNI EN ISO 14698-2** "Camere bianche e ambienti controllati associati - controllo della biocontaminazione Parte 2: valutazione e interpretazione dei dati della biocontaminazione". Tali norme sono state recentemente riviste ed unificate in unico documento la **EN 17141:2021** pubblicata ad aprile 2021. Nella norma sono stati mantenuti i principi chiave del controllo, in allineamento con la norma **UNI EN ISO 14644-2** dedicata alla contaminazione da parte delle particelle aero-disperse

non vitali, in particolare nelle sezioni normative 5 e 6 dove è descritto come stabilire e dimostrare l'avvenuto controllo della contaminazione.

Un'altra norma importante per il contesto ospedaliero è rappresentata dalle PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. PE 010-4 2014; tale norma è stata recentemente rivista ed aggiornata in PE 009-16 in conseguenza dell'entrata in vigore del CTR (EU Clinical Trial Regulation 536/2014), avvenuta il 31 Gennaio 2022. Ultimo ma non meno importante è il documento Standard for the safe handling of cytotoxics – Isopp 2022.

#### TIPOLOGIE DI CONTROLLI:

**1-CAMPIONAMENTI ATTIVI ARIA (es. SAS: Surface Air System):** consiste nell'aspirazione di volumi unitari di aria con un campionatore e successivo conteggio dei microorganismi cresciuti nel terreno di coltura in cui il flusso d'aria è stato convogliato.

#### **2-PIASTRE DI SEDIMENTAZIONE**

Lo scopo del test è quello di determinare il grado di contaminazione microbiologica dell'aria presente nell'ambiente/apparecchiatura da controllare. Consiste nell'esporre, per opportuni intervalli di tempo (massimo 4h), piastre di Petri (diametro 90mm) contenenti idoneo terreno di coltura al fine di raccogliere per sedimentazione i microorganismi veicolati da particelle solide o liquide sospese in aria.

#### **3-CAMPIONAMENTO SUPERFICI (PIASTRE A CONTATTO):**

La ricerca in genere è volta a determinare la presenza di microorganismi tramite piastre (Petri diametro 55mm) contenenti idoneo terreno di coltura.

Il numero dei campionamenti può essere calcolato facendo riferimento alla tabella della NORMA UNI EN ISO 14644-1 e successivo adeguamento riportato nella UNI EN ISO 17141: 2021 prevista per i controlli particellari. La dislocazione dei punti di campionamento viene stabilito per ogni locale in base alla criticità dell'ambiente. Le postazioni di campionamento sono uniformemente distribuite all'interno dell'area di ogni locale anche tenendo in considerazione le caratteristiche del locale in oggetto. Per ottenere un'adeguata riproducibilità e comparabilità è preferibile eseguire il campionamento sempre negli stessi punti critici. Si deve esercitare una pressione uniforme della

piastra sulla superficie da campionare per 10 (dieci) secondi. Per ciascun punto l'operazione viene ripetuta tante volte quanti sono i terreni utilizzati.

**4-IMPRONTA GUANTO** a inizio lavorazione ed a fine lavorazione. Parametri alternativi possono essere valutati nel caso di utilizzo dell'isolatore.

| <b>Controlli microbiologici</b>                                       |                                        |                                 |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i><b>Limiti di contaminazione microbiologica raccomandati(a)</b></i> |                                        |                                 |                                                     |
|                                                                       | at rest(b)                             |                                 | in operation                                        |
| Classe                                                                | campione di aria<br>cfu/m <sup>3</sup> | superfici (Ø 90mm)<br>cfu/4 ore | superfici di contatto<br>(Ø 55mm)<br>cfu/superficie |
| A                                                                     | <1                                     | <1                              | <1                                                  |
| B                                                                     | 10                                     | 5                               | 5                                                   |
| C                                                                     | 100                                    | 50                              | 25                                                  |
| D                                                                     | 200                                    | 100                             | 50                                                  |

Note:

(a): valori medi.

(b): le superfici possono essere esposte per meno di 4 ore.

cfu: Colony Forming Unit

### ***Numero minimo dei punti di campionamento***

Per il numero di punti di campionamento aria fare riferimento alla Tabella B.2 della ISO 17141: 2021 che fornisce il numero di posizioni di campionamento in relazione all'area basata sulla Tabella A.1 della ISO 14644-1:2016.

**Table B.2 — Minimum number of sample locations for active air monitoring in cleanrooms**

| Cleanroom area<br>m <sup>2</sup> | Minimum number of locations for active air<br>measurement |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ≤ 8                              | 1                                                         |
| > 8 ≤ 28                         | 2                                                         |
| > 28 ≤ 52                        | 3                                                         |
| > 52 ≤ 68                        | 4                                                         |
| > 68 ≤ 104                       | 5                                                         |
| > 104 ≤ 148                      | 6                                                         |
| > 148 ≤ 232                      | 7                                                         |
| > 232 ≤ 436                      | 8                                                         |
| > 436 ≤ 1 000                    | 9                                                         |
| > 1 000                          | Determine using Formula B.1                               |

| <b><i>Frequenza raccomandata</i></b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Controlli microbiologici ambientali</b>      | <p>Ai fini della <b>classificazione dei locali</b> dalle tab 6.3 PIC/s e dalle LG SIFO 2016 per tali controlli è indicata una frequenza almeno ANNUALE, in condizioni "in operation" (eventualmente in concomitanza dei media-fill test).</p> <p>Ai fini del <b>monitoraggio periodico</b> le PIC/s riportano la seguente frequenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastre sedimentazione: settimanale</li> <li>• Impronta guanti: alla fine del turno di lavoro</li> <li>• Campionamento superfici: mensile</li> <li>• Campionamenti attivi aria: ogni 3 mesi</li> </ul> <p><i>Il GdS suggerisce che l'eventuale riduzione di tali frequenze possa essere considerata sulla base di un'adeguata documentazione locale di valutazione del rischio.</i></p>                       |
| <b>Controlli microbiologici cappa/isolatore</b> | <p>Ai fini della <b>classificazione dei locali</b> dalle tab 6.3 PIC/s e dalle LG SIFO 2016 per tali controlli è indicata una frequenza almeno ANNUALE, in condizioni "in operation" (eventualmente in concomitanza dei media-fill test).</p> <p>Ai fini del <b>monitoraggio periodico</b> le PIC/s riportano la seguente frequenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastre sedimentazione: durante la sessione di lavoro</li> <li>• Impronta guanti: alla fine del turno di lavoro</li> <li>• Campionamento superfici: settimanale</li> <li>• Campionamenti attivi aria: ogni 3 mesi</li> </ul> <p><i>Il GdS suggerisce che l'eventuale riduzione di tali frequenze possa essere considerata sulla base di un'adeguata documentazione locale di valutazione del rischio.</i></p> |

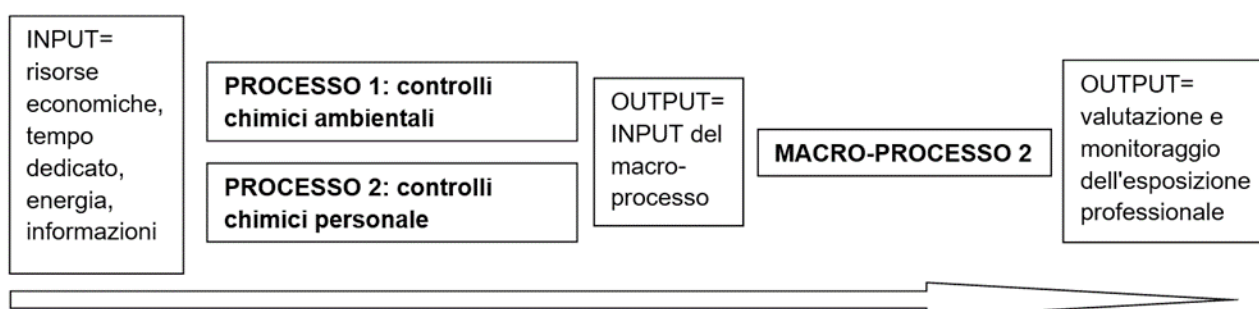
Va tenuto presente che, in assenza di test sul prodotto finale, il monitoraggio microbiologico svolge un ruolo estremamente importante nel confermare che è improbabile che il prodotto sia contaminato. Un monitoraggio frequente e la comunicazione tempestiva dei risultati alla persona responsabile dovrebbero contribuire a ridurre la possibilità di contaminazione.

## MACRO-PROCESSO 2

### Controlli per garantire la sicurezza dei lavoratori.

-OBIETTIVO del macro-processo: rispondenza alla normativa, garanzia della sicurezza del lavoratore.

Secondo le LG 1999, la scala di priorità da seguire per la misurazione dell'esposizione a



chemioterapici antitumorali è la seguente:

1. misure su materiale prelevato da superfici;
2. misure su materiale biologico;
3. misure atmosferiche (in particolare per la messa a punto di sistemi di aspirazione e ricambio dell'aria).

### **PROCESSO 1: CONTROLLI CHIMICI AMBIENTALI:**

Al fine di verificare la contaminazione ambientale, è raccomandato effettuare dei controlli sulle superfici con WIPE TEST, scegliendo le zone a maggior rischio di contaminazione (quali ad es. piano cappa, bancone centrale, pavimento adiacente cappa, pulsante apriporta, pass-box, vassoio



contenitore,...) e su operatori con PAD TEST (ad es. su guanti, braccia, petto,...) oltre che campionamenti attivi dell'aria (con sas), utilizzando alcuni farmaci come indicatori, quali:

- ciclofosfamide;
- 5-fluorouracile;
- composti di coordinazione del platino.

Se giustificato, si possono utilizzare anche altri farmaci in base a:

- Quantità manipolate dall'UFA del tracciante proposto;
- Capacità delle metodiche analitiche disponibili di rilevare l'analita;
- Aggiornamento scientifico e cambiamento dei principi attivi manipolati.

La struttura che intenda impiegare tracciati diversi da quelli suggeriti deve produrne documentazione scritta.

| Controlli chimici ambientali                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Frequenza raccomandata</i>                                                                           |
| Ai fini del <b>monitoraggio periodico</b> le LG SIFO 2016 riportano una frequenza raccomandata ANNUALE. |

## **PROCESSO 2: CONTROLLI CHIMICI PERSONALE:**

Sorveglianza sanitaria eseguita dalla Medicina del Lavoro attraverso il monitoraggio biologico delle urine per la ricerca di metaboliti dei chemioterapici.

Il monitoraggio biologico dei soggetti professionalmente esposti si basa su due tipi di metodiche:

1. determinazione diretta dei farmaci o dei loro metaboliti nei liquidi biologici. È sicuramente la tecnica elettiva ma richiede la disponibilità di metodi altamente sensibili e il raggiungimento di elevatissimi livelli di precisione e di accuratezza.
2. misura dei cambiamenti che avvengono nei siti di azione, cellulari o molecolari (cromosomi, DNA) o indicatori di effetto (enzimi). Tra i metodi proposti si segnalano i test di mutagenesi urinaria, lo scambio dei cromatidi fratelli, lo studio delle aberrazioni cromosomiche su linfociti

periferici. Si tratta di metodiche utilizzate perlopiù sperimentalmente e di cui allo stato attuale non sono sufficientemente noti utilità e limiti di impiego.

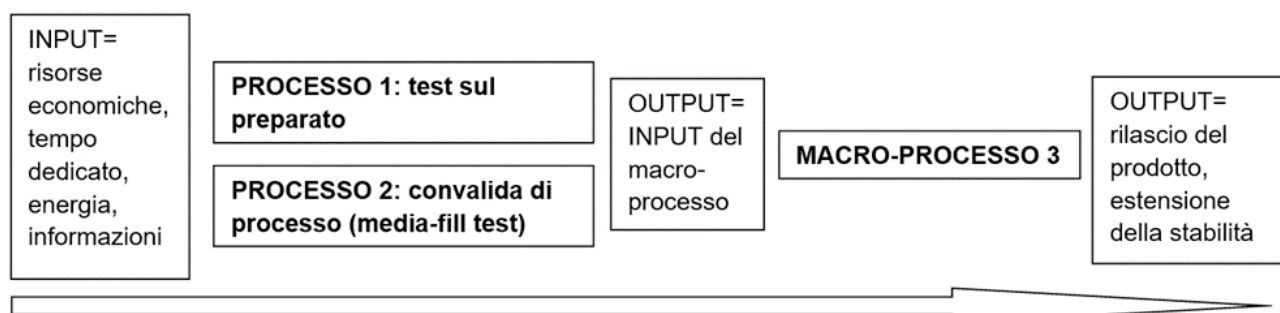
| Controlli chimici personale                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Frequenza raccomandata</i>                                                                                                                                                                                                              |
| Ai fini del <b>monitoraggio periodico</b> il documento INAIL 1999 riporta una frequenza raccomandata ANNUALE. Sulla base delle decisioni del medico competente le modalità e le frequenze di campionamento possono subire delle modifiche. |

*Il GdS suggerisce inoltre la raccolta dei dati di esposizione degli operatori addetti alla manipolazione dei farmaci antitumorali, in termini di tempistiche di allestimento e di tipologia di farmaco manipolato.*

### MACRO-PROCESSO 3

#### Controlli per il rilascio del prodotto allestito.

*-OBIETTIVO del macro-processo:* rispondenza alla normativa (NBP della FU), garanzia di un prodotto sicuro e di qualità, prolungamento della stabilità del preparato.



#### PROCESSO 1: TEST SUL PREPARATO:

I preparati parenterali, oftalmici e altri dichiarati sterili, secondo quanto riportato in Farmacopea, devono soddisfare ai requisiti di sterilità. I materiali e i metodi utilizzati devono garantire la sterilità ed evitare l'introduzione e la crescita dei microrganismi.

L'assicurazione della sterilità è garantita solamente dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione, da ambienti dedicati, da appropriate attrezzature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e di disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate, dai monitoraggi microbiologici ambientali.

I preparati magistrali ed officinali, devono soddisfare ai seguenti saggi

- saggio di sterilità (2.6.1)
- saggio delle endotossine batteriche (2.6.14), se prescritti in monografia.

Per i preparati somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità.

### **-SAGGIO DI STERILITA'**

Il saggio di sterilità è un test che permette di valutare la presenza o l'assenza di microrganismi nel campione valutato

Il saggio si applica alle sostanze, alle preparazioni o ai materiali che, in accordo con la Farmacopea, devono essere sterili. Un risultato soddisfacente indica solo che non sono stati riscontrati microrganismi contaminanti nel campione esaminato nelle condizioni del saggio; la sterilità è assicurata dall'applicazione di un sistema di assicurazione di qualità convalidato. In generale la finalità del saggio di sterilità, come quella di tutti i saggi, è di fornire a un analista controllore indipendente i mezzi per verificare se un particolare prodotto soddisfa i requisiti della Farmacopea.

### **-PRECAUZIONI RIGUARDANTI LA CONTAMINAZIONE MICROBICA**

Il saggio di sterilità è condotto in condizioni asettiche. Per ottenere tali condizioni l'area di saggio deve essere adeguata al modo in cui viene condotto il saggio di sterilità stesso. Le precauzioni prese per evitare la contaminazione non devono influire sui microrganismi ricercati mediante il saggio. Le condizioni di lavoro nelle quali i saggi sono eseguiti sono controllate regolarmente mediante un appropriato campionamento fatto nell'area di lavoro ed effettuando controlli appropriati.

### **-TERRENI DI COLTURA E TEMPERATURE DI INCUBAZIONE**

I terreni di coltura per il saggio possono essere preparati come descritto in Farmacopea (Cap 2.6.1 Saggi biologici. Sterilità) o possono essere utilizzate preparazioni commerciali equivalenti purché soddisfino al saggio di fertilità.

#### -CONVALIDA DEL METODO

Prima di eseguire il test di sterilità su un nuovo preparato, la procedura analitica deve essere convalidata eseguendo un test di applicabilità atto a verificare l'assenza nel prodotto da esaminare di sostanze inibenti la crescita dei microrganismi. Il test di idoneità deve essere ripetuto:

- ogni qualvolta vengano apportate modifiche nella composizione del prodotto da esaminare (consigliata comunque con frequenza annuale)
- se vi è un cambiamento nelle condizioni sperimentali di saggio.

#### -SAGGIO DI STERILITA' DEL PRODOTTO DA ESAMINARE

Il test può essere eseguito dal laboratorio di Microbiologia della Struttura in cui viene allestito il preparato o dal laboratorio di una ditta esterna certificata purché sia applicato un Sistema di Gestione Qualità e si faccia riferimento ai metodi e alle indicazioni riportate in Farmacopea. La metodica adottata può essere anche differente da quella di seguito riportata e descritta in Farmacopea (saggio 2.6.1) ma deve essere stabilito che il prodotto in questione se fosse controllato con il metodo ufficiale soddisferebbe i requisiti della Farmacopea stessa. Il saggio può essere effettuato usando la tecnica della filtrazione su membrana o mediante l'inoculazione diretta dei terreni di coltura con il prodotto da esaminare. In entrambi i casi, devono essere allestiti gli appropriati controlli negativi. La tecnica della filtrazione su membrana viene utilizzata quando la natura del prodotto lo permette, cioè nel caso di preparazioni acquose filtrabili, di preparazioni alcoliche o oleose e di preparazioni miscibili con o solubili in solventi acquosi o oleosi che non hanno un effetto antimicrobico nelle condizioni di saggio. La quantità di campione da utilizzare è indicata nella Tab2.6.1-2 della Farmacopea XII. Il numero minimo di campioni da sottoporre a saggio in funzione della dimensione del lotto è riportato nella Tabella 2.6.1-3 della Farmacopea.

Nel corso degli ultimi anni sono stati introdotti metodi alternativi per il controllo microbiologico di sterilità: Alcuni di questi metodi si sono rivelati capaci di dare risultati in tempi reali (o quasi reali) con la possibilità di un'azione correttiva più precoce. Il capitolo 5.1.6 “Metodi alternativi per il controllo della qualità microbiologica” pubblicato in Farmacopea offre una panoramica descrittiva dei metodi microbiologici alternativi che possono essere complementari o alternativi agli approcci microbiologici convenzionali. Il capitolo inoltre fornisce una utile guida per la corretta esecuzione della convalida di questi metodi alternativi rispetto ai metodi microbiologici di Farmacopea. Anche quando il saggio di sterilità è affidato ad un servizio esterno il committente dovrà assicurarsi della tipologia del metodo impiegato e dell'eventuale convalida, qualora il metodo impiegato sia alternativo a quello ufficiale della Farmacopea

Le linee guida all'uso del saggio di sterilità sono riportate nel Capitolo 5.1.9. della Farmacopea.

Nel caso in cui l'esecuzione dei test descritti non fosse compatibile coi tempi di rilascio del lotto, sarebbe comunque raccomandato effettuare delle analisi a campione sul prodotto finito.

Le analisi a campione senza effettuare il saggio pre-rilascio sono comunque consentite solo se si dispone di locali classificati e controllati e si effettua la validazione del processo in asepsi col media-fill.

#### **-SAGGIO DELLE ENDOTOSSINE BATTERICHE:**

Le endotossine prodotte da batteri gram-negativi sono la causa più comune delle reazioni tossiche attribuite alla contaminazione dei prodotti farmaceutici con pirogeni; la loro attività pirogena è più alta di quella di molte altre sostanze pirogene.

La presenza di endotossine in un prodotto può essere mascherata dalla esistenza di fattori interferenti nella reazione tra endotossine ed il lisato di amebociti. Quindi l'analista che desidera sostituire il saggio dei pirogeni su coniglio, richiesto in una monografia della Farmacopea, con un saggio delle endotossine batteriche, deve aver dimostrato che questo saggio può essere effettuato in modo soddisfacente sul prodotto in questione; questo può implicare una procedura per l'eliminazione dei fattori di interferenza.

Il saggio delle endotossine batteriche (2.6.14) indica i metodi per eliminare i fattori di interferenza; in caso di interferenza deve essere effettuato, dopo questo saggio, un altro saggio per verificare se l'interferenza sia stata effettivamente neutralizzata o eliminata.

Il metodo di riferimento per le endotossine batteriche è indicato nella monografia di un dato prodotto; se non è indicato alcun metodo, il metodo di riferimento è il metodo A. Se si usa un metodo diverso da quello di riferimento, l'analista deve dimostrare che il metodo è appropriato per questo prodotto e che fornisce un risultato concordante con quello ottenuto con il metodo di riferimento.

Anche nel caso della ricerca delle endotossine batteriche è possibile effettuare, qualora non fosse possibile attenderne l'esito per il rilascio del lotto, un test a campione sempre che si disponga di locali classificati e controllati e si effettui la validazione del processo in asepsi col media-fill.

### **PROCESSO 2: CONVALIDA DI PROCESSO, MEDIA-FILL TEST:**

Il principale riferimento normativo al quale affidarsi è la Farmacopea Ufficiale XII edizione (vedi capitolo 11.1.1 delle NBP), che per quanto riguarda i preparati galenici iniettabili magistrali fa riferimento alle GMP, documento di riferimento per la fabbricazione a livello industriale (comprese le officine galeniche).

Il mantenimento della sterilità è garantito dalla stretta osservanza delle Norme di Buona Preparazione, da ambienti dedicati, da appropriate attrezzature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e di disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione eventualmente utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate e dai monitoraggi microbiologici ambientali. I preparati magistrali devono soddisfare il saggio di sterilità (cap. FU 2.6.1) ed il saggio delle endotossine batteriche (cap.2.6.14), se prescritti in monografia; inoltre, i processi di manipolazione devono essere validati tramite la simulazione di allestimento eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (es. brodoTSB): il test Media-Fill.

Questo test prevede l'utilizzo, in sostituzione del prodotto, di opportuni saggi di simulazione, descritti in Farmacopea.

Il metodo di valutazione del processo asettico consiste nel simulare un allestimento utilizzando un idoneo terreno di coltura liquido (es. brodo TSB) in sostituzione del prodotto.

Tale saggio di convalida, eseguito assieme ad una serie di controlli microbiologici ambientali, oltre a garantire la sterilità del preparato finale, permette di:

1. dimostrare che la sterilità dei componenti di partenza viene mantenuta durante processo di allestimento
2. dimostrare che il processo di allestimento e i dispositivi medici utilizzati garantiscono l'asepsi durante tutta la manipolazione
3. ridurre il rischio di sepsi correlata alla somministrazione di farmaci infusionali
4. estendere la stabilità microbiologica dei farmaci fermo restando quanto stabilito in RCP in termini di stabilità chimico-fisica ed entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato.

Lo scopo del test è dimostrare che l'allestimento garantisca l'asepticità della manipolazione, in funzione dei dispositivi medici impiegati, del carico di lavoro e naturalmente anche della manualità dall'operatore e della rispondenza alle procedure di lavoro eseguite.

#### **Realizzazione del media-fill test:**

la simulazione della preparazione asettica deve includere tutte le fasi critiche della lavorazione.

Data l'eterogeneità delle condizioni lavorative presenti nelle diverse realtà, non è possibile redigere una procedura standard per il test. Rimane dunque responsabilità di ciascun professionista **analizzare i propri processi produttivi** al fine di disegnare un test i cui processi siano rappresentativi.

Il farmacista può, qualora lo ritenga, delegare il disegno e/o l'esecuzione del test a terzi, rimanendo in ogni modo il responsabile finale della validità del test stesso.

Il contrattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e deve essere certificato nell'ambito del Sistema di Assicurazione della Qualità.

#### **Analisi del processo:**

per una corretta realizzazione del test si raccomanda di riprodurre il più fedelmente possibile la routine di manipolazione, includendo tutti gli aspetti critici che potrebbero introdurre una contaminazione microbiologica.

A tal fine è necessario:

- utilizzare i dispositivi medici e di protezione individuale abitualmente impiegati
- simulare condizioni ambientali e di lavoro normali
- individuare con precisione le manovre di manipolazione da riprodurre
- svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti al fine di ottenere risultati rappresentativi: si raccomanda pertanto di simulare il “worst case” (\*)
- può essere utile, qualora possibile, video-registrare il test per individuare la possibile sorgente di contaminazione

(\*) Il “worst case” è la situazione con il maggior rischio di compromissione della sterilità ovvero la procedura di allestimento più difficile ed impegnativa, nelle condizioni più critiche che possono verificarsi con una certa probabilità durante il turno di lavoro (es. il processo simulato più complesso, il tempo di manipolazione sotto cappa più prolungato).

#### **Dimensione campionaria (= run size):**

la dimensione campionaria deve essere uguale al lotto della preparazione.

Si definisce **lotto** un insieme omogeneo di recipienti sigillati preparati in maniera tale che il rischio di contaminazione sia lo stesso per ciascuna di queste unità.

Il numero di unità prodotte durante il test deve essere pari al numero massimo di preparazioni allestite durante un turno di lavoro sotto cappa (=lotto) per simulare le condizioni di affaticamento dell'operatore.

#### **Frequenza:**

la riqualifica deve avvenire entro un anno dalla prima, salvo importanti modifiche dei processi che potrebbero introdurre un rischio di contaminazione non precedentemente valutato e per i quali è richiesta una riqualifica straordinaria.

#### **Convalida del personale:**

la formazione del personale è cruciale per il mantenimento dell'asepsi durante la manipolazione, pertanto occorre verificare il processo di formazione attraverso la validazione iniziale (= prima qualifica) di ogni operatore coinvolto.



La validazione iniziale consiste nella ripetizione in triplicato per ogni processo che si intende simulare (3 volte ogni run size). [NB: il Media-Fill di prima qualifica in è prescritto dalle GMP e dalle PIC/S].

Tutti gli operatori devono sottoporsi ad un media-fill di prima qualifica prima di poter eseguire preparazioni destinate all'uso clinico.

Tutti gli operatori devono eseguire, almeno annualmente, una riqualifica (una run size) per mantenere l'abilitazione alla mansione.

La prima qualifica coinvolge:

- tutto il personale in inserimento
- personale che non abbia effettuato la riqualifica nei tempi previsti
- personale la cui riqualifica sia risultata non idonea per due volte consecutive

#### **Terreni:**

devono soddisfare i seguenti criteri:

- bassa selettività: deve essere in grado di promuovere la crescita di un'ampia gamma di microrganismi, anche se stressati
- limpidezza: si devono poter osservare le variazioni di torbidità, indice di un'eventuale crescita batterica (normalmente visibile ad una concentrazione di 1.000.000 CFU per unità)
- filtrabilità (se la metodica lo prevede): per la simulazione di processi che prevedono l'uso di aghi filtro
- sterilità (con certificato): il test di sterilità prevede l'incubazione di porzioni di terreni di coltura per 14 giorni durante i quali non si deve verificare crescita di microrganismi
- fertilità (con certificato): il saggio di fertilità per batteri aerobi, anaerobi e funghi prevede di inoculare ogni lotto di terreno con specifici ceppi microbici.

I terreni che maggiormente soddisfano questi criteri sono:

- terreno liquido con estratto di caseina di soia (es. brodo TSB) per rilevare la crescita di batteri aerobi e funghi
- terreno fluido al tioglicolato, destinato principalmente alla coltura di batteri anaerobi, ma sensibile anche alla crescita di batteri aerobi.

L'interpretazione dei risultati, eseguita mediante osservazione della variazione di torbidità del brodo, nonché eventuale identificazione ed analisi genica, deve essere demandata ad un microbiologo (o altra figura professionale) accreditato per questo tipo di analisi.

### **3. CENNI DI RISK ASSESSMENT IN UFA**

***RISK ASSESSMENT: rischio microbiologico delle attività di allestimento.***

La definizione del rischio microbiologico delle preparazioni effettuate nell'UFA deve avvenire sulla base di un risk assessment scritto; in assenza di questo documento, le attività svolte sono da considerarsi ad alto rischio. Sulla base del piano di risk assessment, necessario alla valutazione dell'impatto del rischio microbiologico, le frequenze dei monitoraggi periodici possono essere rimodulate.

#### **PIANO DI RISK ASSESSMENT**

La redazione si sviluppa applicando un approccio metodologico che è composto da 4 fasi:

##### **FASE 1: identificazione dei prodotti allestiti (categorie):**

ATTIVITA': identificazione e categorizzazione dei prodotti da sottoporre all'analisi in base a modalità di allestimento, via di somministrazione, formulazione finale e dosaggi.

OUTPUT: definire un elenco dei prodotti e per ciascuno dei quali calcolare il numero di allestimenti annui.

##### **FASE 2: identificazione del livello di rischio di contaminazione per prodotto:**

ATTIVITA': assegnazione ad ogni prodotto del relativo livello di rischio distribuito tra alto (valore 3), medio (valore 2) o basso (valore 1) sulla base degli standard tecnici di galenica oncologica predisposti da SIFO.

OUTPUT: stratificazione del livello di rischio (ex-ante).

##### **FASE 3: definizione delle barriere e correlazione con i prodotti/categorie:**

ATTIVITA': descrizione delle barriere/condizioni che, se totalmente rispettati, permettono la riduzione del livello di rischio di contaminazione dei prodotti. Correlazione delle barriere/condizioni soddisfatte in fase di allestimento per ciascun prodotto.

OUTPUT: associazione barriere e prodotti.

#### **FASE 4: stratificazione del livello di rischio e definizione delle azioni:**

ATTIVITA': ricalcolo del livello di rischio microbiologico in funzione delle barriere/condizioni soddisfatte e identificazione dei prodotti con rischio ex post alto. Identificazione delle ulteriori azioni di contenimento da attivare per i prodotti ad alto rischio al fine di ridurre il rischio complessivo o di giustificarne l'accettazione da parte della struttura.

OUTPUT: ri-stratificazione del livello di rischio (ex-post) e azioni correlate.

#### FATTORI DI RISCHIO

Nelle fasi di definizione del rischio microbiologico è necessario identificare le condizioni che possono influire ed essere identificative di un rischio aumentato così come le “barriere/condizioni” che rappresentano invece fattori da considerare ai fini di una diminuzione della classe di rischio.

Esempi:

-PAZIENTE:

- **Paziente ematologico:** in particolare chi riceve chemioterapie quali Anticorpi Monoclonali (Rituximab, Obinutuzumab,...), terapia da induzione LMA (3+7 -> aplasia).
- **Paziente da sottoporre a trapianto:** condizionamento ad alte dosi.
- **Paziente con IRC e/o in dialisi:** oltre all'anemia, nell'IRC si osserva tipicamente una ridotta capacità chemiotattica e fagocitaria delle cellule immunitarie, in particolare macrofagi e polimorfo nucleati, ciò comporta uno stato di immunodepressione con aumentata tendenza alle infezioni. I pazienti dializzati hanno un aumentato rischio di infezioni dovute non solo all'utilizzo prolungato degli accessi vascolari utilizzati per la dialisi, ma anche all'immunodepressione determinata dall'ultimo stadio della malattia renale o a patologie associate qual il diabete.



#### -MODALITA' DI ALLESTIMENTO:

- Utilizzo di residui e/o intermedi di preparazione con relativa conservazione per periodi protratti.
- Utilizzo di aghi e non di circuiti chiusi.
- Carichi di lavoro (alto numero preparazioni/h per operatore): un carico lavorativo indicativo minore a 8 preparazioni /h (Standard tecnici SIFO) per operatore è, ad esempio un fattore da considerare ai fini di una diminuzione della classe del rischio.

#### -TEMPO TRA ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE:

- Pompe Elastomeriche/CADD: ad esempio preparazioni di fluorouracile 48, 96, 120, 128 ore, ifosfamide (c/s mesna) 128 ore.

#### -TRASPORTO IN ALTRO EDIFICIO/STRUTTURA:

Per i trasporti esterni l'UFA deve definire con l'U.O. coinvolta: le mappe delle distanze con i relativi tempi di transito, le fasce orarie di trasporto per viaggi ordinari per le UUOO destinatarie, le modalità di attivazione di viaggi e i requisiti dei mezzi e delle attrezzature per il trasporto (contenitori idonei e certificati, sistemi di registrazione in continuo della temperatura di trasporto).

## Bibliografia:

- Decreto 6 luglio 1999, “Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano” (G.U. n. 190 del 14/08/1999).
- Decreto Legge n.219 24/04/2006 che recepisce la direttiva 83 del 2001 e la Direttiva 94 del 2003.
- Dgr n. 1335 del 28 luglio 2014-ALLEGATO C (REGIONE VENETO).
- DLgs 81/2008 ex 626/94: “Miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro”.
- Documento di consenso su Standard per la centralizzazione delle terapie oncologiche parenterali in Regione Piemonte (Gruppo di Studio Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie). Versione Numero 1, Data 08/07/2014.
- Documento di Linee-Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario, Provvedimento 5 agosto 1999 - GU del 7-10-1999. DM del 18 febbraio 1999.
- Documento di aggiornamento ISPESL “Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali”, versione maggio 2010.
- DPR 14 gennaio 1997 “Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province autonome di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l’esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private – disposizioni di attuazione”
- “European Agreement Concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road” (<http://www.trasporto.europa.it/index.php/home/archivio/24-adr/5735-testo-ufficiale-delladr-2011-e-traduzione-italiana>).
- Farmacopea Ufficiale Americana vigente USP.
- USP 797.

- USP 800.
- Farmacopea Ufficiale Europea e relativi supplementi, ed. vigente.
- Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione.
- FDA “Guideline for industry - sterile drug product produced by aseptic processing - current good manufacturing practice”.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Quality Risk Management” Q9.
- Good Manufacturing Practice EU - Annex 1.
- ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products.
- ISO 14644-1 Classificazione del livello di pulizia dell’aria.
- ISO 14644-2 Specifiche dei test e procedure di sorveglianza per rispettare i requisiti di 14644-1.
- ISO 14644-3 Procedure di esecuzione dei test.
- ISO 14644-7 Dispositivi separati (cappe, glovebox, isolatori, miniambienti).
- ISO 14644-8 Classificazioni di contaminazioni molecolari aereotrasportate.
- UNI EN 17141:2021 Camere bianche ed ambienti controllati associati- Controllo della biocontaminazione.
- UNI EN 12469:2000 Biotechnology. Performance criteria for microbiological safety cabinets
- ISOPP Standard of Practice Safe handling of Cytotoxics, 2022.
- Linee-Guida SIFO.
- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centres for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
- PIC/S guideline PI 007-6 “Validation of aseptic processes”.
- PIC/S guideline PE 010-04 “PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments”
- PIC/S guideline PE 009-16, 2022.

- Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service (QuapoS 6)-European Society of Oncology Pharmacy (ESOP).
- Raccomandazione Ministeriale n.14 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI DITERAPIA CON FARMACI ANTIBLASTICI”.
- Raccomandazione Ministeriale n.17 “RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLATERAPIA FARMACOLOGICA”.
- Raccomandazione Ministeriale n.7 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI INTERAPIA FARMACOLOGICA”.
- Raccomandazione Regionale per la Sicurezza nella terapia farmacologica n.3 “Sicurezza nella terapia farmacologica-Gestione sicura dei farmaci antineoplastici”, Regione Emilia Romagna.
- Sintesi delle indicazioni per una razionale applicazione delle Linee-Guida ministeriali sulla prevenzione dei rischi occupazionali nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici – Med Lav 2001; 92, 2: 137-48.
- Standard tecnici di galenica oncologica SIFO 2012-2016.
- “Raccomandazioni su standard per la centralizzazione delle terapie oncologiche parenterali in Regione Piemonte”. A cura del Gruppo di Studio Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie del Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta. Anno 2014. (<http://www.reteoncologica.it/area-operatori/gruppi-per-patologie/patologie/rapporti-tra-farmacie-ed-oncoematologie/436-raccomandazioni-2>)