

CAPITOLATO PER IL CONFERIMENTO DI UN SERVIZIO DI CONTROLLO DI QUALITÀ SULLE LAVORAZIONI IN ASEPSI PRESSO L'UFA DEL P.O. S.GIOVANNI DI DIO DI AGRIGENTO

La preparazione dei farmaci antineoplastici per somministrazione parenterale, con personalizzazione e diluizione della dose su prescrizione medica, è una “preparazione galenica magistrale sterile”, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e deve essere allestita attraverso modalità che garantiscano la qualità e la sicurezza della terapia.

A tale scopo, la Farmacopea Ufficiale Internazionale (FUI) dispone che le preparazioni magistrali sterili riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ricostituzione debbano essere effettuate in “un’area di preparazione” classificata di classe A (ISO 4,8), tipicamente una cappa a flusso laminare verticale inserita in “un’area di *background*” (la Camera Bianca o Unità Farmaci Antiblastici) a contaminazione controllata adeguata al livello di rischio delle preparazioni, classificata di classe B (ISO 5).

Secondo la normativa vigente, i locali destinati alla manipolazione dei farmaci oncologici devono essere controllati periodicamente ed il processo di allestimento deve essere sottoposto a convalida rispettando le modalità sotto dettagliate:

1. Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali (controllo ambientale);
2. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati (saggio di sterilità e LAL test su prodotto finito a campione);
3. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori
4. Validazione del processo di manipolazione asettica tramite test **Media-Fill** (FU XII ed. e dalle GMP) finalizzata alla valutazione di tutti gli step di produzione

Il presente capitolato ha per oggetto il conferimento di un servizio di controllo relativamente ai punti sopra descritti da effettuarsi presso l'Unità Farmaci Antiblastici del P.O. S. Giovanni di Dio di Agrigento.

Controlli che la ditta appaltante deve eseguire nei locali UFA:

- Verifica portata d'aria, numero di ricambi di aria per ora (Ambiente);
- Verifica livello pressurizzazione ambiente;
- Verifica direzionalità flussi aria *smoke test* (Norma UNI EN 14175-4)
- Verifica condizioni ambientali Termolgorimetriche T°C/ UR%;
- Verifica tempo di decontaminazione e ricambi efficaci-*recovery time*;
- Verifica della qualità microbiologica dell'aria tramite campionamento attivo con piastre petri diametro 90 mm (in *operation*) sia batterica (n°2 campionamenti per locale/cappa) sia micetica (n°2 campionamenti per locale/cappa);

- Verifica della qualità microbiologica delle superfici prima/dopo lo svolgimento dell'attività produttiva, sia batterica (n° 5 campionamenti per locale/cappa) sia micetica (n° 5 campionamenti per locale/cappa);
- Verifica classificazione particellare dell'aria: *operational*
- *MEDIA FILL TEST* che includa la redazione del protocollo di convalida con descrizione dettagliata della procedura da seguire per la gestione dei campioni in ingresso e in uscita non degli strumenti ad essi correlati, al fine di garantire l'assoluta tracciabilità dei campionamenti; formazione per la presentazione delle metodiche di convalida a tutto il personale coinvolto; la fornitura dei flaconi contenenti il terreno di coltura sterile confezionato singolarmente; l'esecuzione dei test con la presenza del personale dell'impresa durante tutte le simulazioni; l'esecuzione dei monitoraggi microbiologici degli operatori; l'elaborazione dei dati con presenza del foglio di lavorazione per singolo operatore convalidato, dove verranno registrati i singoli interventi, le situazioni di *worst-case*, il numero di unità ripartite e/o scartate e i lotti dei materiali utilizzati; la redazione del rapporto finale con allegato i certificati di analisi;
- *WIPE TEST E PADS* per la ricerca di composti di coordinazione del platino, 5-fluorouracile e ciclofostamide (principi attivi traccianti identificati dalla Linea Guida INAIL del 1999)
Per i *wipe-test* si richiedono almeno 7 punti all'interno della camera bianca da eseguire prima e dopo la preparazione del chemioterapico (per ogni analita da ricercare), mentre per i pads si richiedono 5 punti per ogni operatore per ogni analita da ricercare.

o Monitoraggio della contaminazione di superficie (frequenza semestrale)

WIPE TEST Locale preparazione

Punti di campionamento prima e dopo la preparazione del farmaco:

1. Cappa 3 punti;
3. Tavoli servitore;
4. Contenitori rifiuti;
5. Maniglia porta d'accesso;
6. Pavimento antistante le cappe.

Valutazione esposizione professionale (frequenza semestrale)

o Monitoraggio della contaminazione cutanea degli operatori –PADS

Punti di campionamento durante la preparazione del farmaco

1. Guanti (destro e sinistro);
2. Avambracci (destro e sinistro);
3. Torace (n.1 punto).

ELENCO E DESCRIZIONE IMPIANTI OGGETTO DELLA QUALIFICA

Descrizione locale	Area	Classificazione GMP
Cappe a flusso verticale		A

Manipolazione chemio	<u>12 mq</u>	B
Zona Fitro	<u>7 mq</u>	B

Vano passafarmaci		B	
N° Allestimenti Chemio giornalieri			<u>40</u>
N° operatori			2

CONVALIDA (QQ -PQ) AMBIENTI A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA:CLEAN ROOM (UFA) E CAPPE IN CONFORMITA' ALLE UNI EN ISO (14644-14698), LE GPM Annex 1

DECRIZIONE	FREQUENZA
Verifica portata d'aria, unidirezionalità, cicli orari	ANNUALE
Verifica livelli di pressurizzazione ambiente	ANNUALE
Smoke test	ANNUALE
Verifica livelli pressione sonora	ANNUALE
Verifica luminosità	ANNUALE
Verifica microclima	ANNUALE
Recovery time	ANNUALE
Classificazione particelle aria AT – REST (ambiente in assenza di personale) per classi A-B-C-D	SEMESTRALE
Classificazione particelle aria Operational (ambiente in presenza di personale) per classi A-B-C	SEMESTRALE
Classificazione microbica (Batterica e Micetica) Aria	SEMESTRALE
Classificazione microbica (Batterica e Micetica) Superfici	SEMESTRALE

CONVALIDA MICROBIOLOGICA DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL)

Il Media Fill Test (MF) rappresenta lo stadio finale della convalida del processo relativo alla manipolazione dei farmaci antiblastici in condizioni asettiche e deve essere eseguito SEMESTRALMENTE al termine della qualifica operativa degli ambienti e delle apparecchiature, in conformità alle NBP, GMP, Farmacopea Italiana e ISO 13408.

Il Media-Fill rappresenta una vera e propria simulazione dell'allestimento di preparazione farmaceutica, eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (brodo TSB); deve avvenire negli stessi ambienti, con gli stessi strumenti, e con il medesimo personale impiegato. A tal fine è necessario che per l'esecuzione del test vengano utilizzati i DM E i DPI abitualmente impiegati. E' importante svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti, al fine di ottenere risultati rappresentativi, pertanto si raccomanda di simulare il "worst case", cioè quella situazione in cui il rischio di compromettere la sterilità del prodotto risulta essere più elevato (es. mancata disinfezione delle mani, introduzione di materiale non disinfeccato all'interno del processo).

Il test Media-fill non ha come scopo quello di valutare le abilità dell'operatore, ma di dimostrare che le operazioni finalizzate all'allestimento, combinate ai dispositivi medici impiegati, siano efficaci nel garantire una manipolazione asettica, anche in funzione delle tecniche impiegate dall'operatore e dal carico di lavoro.

La prima convalida deve includere non meno di tre prove consecutive per ciascun operatore. Tutto il personale direttamente coinvolto nella preparazione asettica deve partecipare alla simulazione (n° 2 operatori).

Poiché il numero di unità è estremamente ridotto, il risultato tassativo per un MF test è rappresentato da zero unità contaminate. Eventuali contaminanti devono essere identificati ove possibile, cercando di individuarne la probabile origine (ambientale, umana o altro).

DESCRIZIONE	PRIMA CONVALIDA	TOTALE SIMULAZIONI IN PRIMA CONVALIDA
Media Fill Test per singolo operatore	Nº 7 Simulazioni per tre prove consecutive per un totale di 21 simulazioni per operatore	<u>42</u>

DESCRIZIONE	SECONDA CONVALIDA (SEMESTRALE)	TOTALE SIMULAZIONI IN PRIMA CONVALIDA
Media Fill Test per singolo operatore	Nº 10 Simulazioni per singola prova per operatore	<u>20</u>

Tutte le analisi, condotte in ottemperanza a quanto previsto dalla Farmacopea Europea e Britannica, dovranno essere svolte da Laboratori di Prova accreditati nel settore dei controlli ambientali con consulenti di comprovata esperienza.

Le attività dovranno essere svolte in riferimento alle seguenti normative:

- EC GUIDE TO MANUFACTURING PRACTICE-REVISION TO ANNEX 1

Norme di Buona preparazione dei medicinali in Farmacia (farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana)

- Raccomandazione Ministeriale n° 14 – ottobre 2012
- ISO 13408 (media Fill): Asepting Processing of health care products
- UNI ISO 14644-1,2,3, e7 in tema di “camera bianche e ambienti associati controllati”
- UNI ISO 14698-1 e 2 in tema di “camera bianche e ambienti associati controllati” “controllo della biocontaminazione”
- Standard Tecnici SIFO relativi a Galenica Oncologica”
- PIC/S Guideline PI 007-6m “recommendation on the validation of aseptic process”
- EP<5.1.1>, “Methods of preparation of sterile products
- UPS <1116> Microbiological evaluation of clean room other controlled environments”