

## **COMUNICATO ISPETTORATO GCP**

### **REQUISITI PER GLI ALLESTIMENTI/RICOSTITUZIONI/ PREPARAZIONI GALENICHE STERILI IN FARMACIA NELL'AMBITO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI**

#### **Premessa**

Nell'ambito delle proprie attività ispettive presso i Centri Sperimentali, l'ispettorato GCP effettua di norma un'ispezione presso le Farmacie Ospedaliere che può essere sia di sistema (in quanto rivolta alla verifica dell'idoneità della struttura in generale e del "sistema di assicurazione di qualità (SAQ)" adottato per la corretta gestione del farmaco sperimentale - procedure e processi) sia studio specifica.

Negli ultimi mesi, i Team ispettivi GCP hanno dedicato particolare attenzione alla verifica dei laboratori di galenica sterile e di manipolazione dei farmaci ad alta attività; questi ultimi sono comunemente noti come Unità Farmaci Antiblastici (UFA) e fanno capo alle Farmacie Ospedaliere. Durante le visite effettuate, gli ispettori hanno riscontrato numerose non conformità dovute all'inadeguatezza degli ambienti, alla non corretta classificazione ambientale dei locali, alla parziale o assente effettuazione dei monitoraggi periodici (particellari e microbiologici) nonché alla mancata qualifica (mediante "media fill") del processo e del personale che opera sotto cappa.

#### **Inquadramento regolatorio**

La materia è regolata da diverse fonti di vario livello e di varia natura, di cui si riportano quelle ritenute rilevanti ai fini della presente nota:

- Farmacopea Ufficiale Italiana XII ed
  - Norme di Buona preparazione dei medicinali in farmacia;
  - Cap.11 Aspetti microbiologici dei preparati;
  - 2.6.1 Saggio di sterilità
  - 2.6.14 saggio endotossine batteriche
- Annex 1 GMP (limitatamente alle parti applicabili) - Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version) 01 March 2009 (entrata in vigore del nuovo Annex I - Manufacture of Sterile Medicinal Products -25 agosto 2023 [https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262\\_en?filename=20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf))
- Raccomandazione n. 14, dell'ottobre 2012 del Ministero della Salute per la prevenzione degli errori in terapia con Farmaci Antineoplastici.

Infine, un utile testo con indicazioni pratiche sull'applicazione della norma è anche quello pubblicato dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO):

- Standard Tecnici di Galenica Oncologica -SIFO ([https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree\\_scientifiche/area\\_oncologica/Standard\\_tecnici\\_di\\_Galenica\\_Oncologica.pdf](https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/Standard_tecnici_di_Galenica_Oncologica.pdf) )

### **Indicazioni generali**

Tenuto conto dei potenziali rischi connessi alla manipolazione di sostanze altamente attive da parte degli operatori di Farmacia, ma anche e soprattutto, dei possibili gravi pericoli derivanti da problemi di contaminazione, correlati al trattamento di pazienti fragili e defedati con medicinali da preparare/allestire/miscelare/ricostituire/diluire o anche personalizzare in condizioni sterili, ove tale requisito inderogabile non venga perseguito con adeguate garanzie, si ritiene urgente e doveroso che le strutture ospedaliere, si attivino per una revisione dei propri standard, al fine di rispettare i requisiti richiesti dalla norma e dalle linee guida vigenti per i processi da eseguire in ambienti a contaminazione controllata (clean room/camera bianca).

### **Requisiti minimi verificati in corso d'ispezione GCP**

In corso d'ispezione, i team ispettivi dell'Ufficio GCP di AIFA procederanno pertanto alla verifica della rispondenza ai requisiti di norma dei laboratori galenici/UFA/UMaCA delle Farmacie Ospedaliere dei Centri ispezionati, accertando durante la visita ai locali e con la verifica della documentazione disponibile:

- la classificazione ambientale mediante:<sup>1</sup>
  - conta delle particelle di dimensione 0,5 µm e 5,0 µm *at rest* e *in operation*;
  - classificazione microbiologica di aria (campioni di aria e piastre di sedimentazione) e superfici (piastre per superfici);
- la frequenza e l'ultimo monitoraggio effettuato in termini di:<sup>1</sup>
  - “conta particellare totale” 0,5 µm e 5,0 µm *at rest* e *in operation*;
  - “conta delle particelle vitali” mediante campionamenti d'aria, piastre di sedimentazione, piastre da contatto, verifica guanti operatori con piastra;
  - “media fill” simulazione del processo in asepsi (APS) e qualifica degli operatori.

Si rende, pertanto, necessario che i Direttori di Farmacia di concerto con i vertici di ogni struttura ospedaliera, che intenda eseguire studi clinici con farmaci sperimentali (IMP) sterili, si adoperino affinché venga eseguita una “gap analysis”, vale a dire una analisi volta a determinare il divario esistente tra i propri standard e i requisiti previsti dalle norme e dalle linee guida vigenti, in termini di strutture, classificazione degli ambienti e mantenimento di tali requisiti e vengano adottate, eseguendo una dettagliata e documentata analisi del rischio, tutte le misure correttive ritenute necessarie per colmare tale divario e mitigare il rischio di potenziale contaminazione.

Roma, 06/07/2023

---

<sup>1</sup> Nuovo Annex I Manufacture of Sterile Medicinal Products - in vigore dal 25 agosto 2023  
[https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262\\_en?filename=20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf)