

AI DIRETTORI GENERALI ATS
AI DIRETTORI GENERALI ASST
AI DIRETTORI GENERALI FONDAZIONI
IRCCS DI DIRITTO PUBBLICO
AI LEGALI RAPPRESENTANTI IRCCS
PRIVATI - OSPEDALI CLASSIFICATI -
CASE DI CURA ACCREDITATE

Segretario regionale AIOP Associazione
Italiana
Via Timavo, 24
20124 MILANO (Mi)
Email: aioplombardia@cert.aconet.it

SEGRETARIO REGIONALE ANISAP
via Martiri delle Foibe 1
20900 MONZA ()
Email: amministrazione@anisap-lombardia.com

SEGRETARIO REGIONALE ARIS
Via Mantova, 113
26100 CREMONA (CR)
Email: aris.lombardia@gmail.com

Oggetto: Istruzioni per il frazionamento in sicurezza, il trasporto del medicinale Avastin® (bevacizumab) intravitreale.

Si invia in allegato il documento di cui all'oggetto, predisposto dal gruppo di lavoro che è stato istituito anche per definire gli indirizzi regionali per l'accreditamento delle farmacie ospedaliere.

Lo stesso documento fa riferimento alle Norme di Buona Preparazione, alla Farmacopea Italiana e alle norme di sicurezza.

Cordiali saluti.

IL DIRIGENTE

IDA FORTINO

Allegati:

File documento preparazione galenica bevacizumab .pdf

Referente per l'istruttoria della pratica: IDA FORTINO

Tel. 02/6765.8042

Regione Lombardia

Istruzioni per il frazionamento in sicurezza, il trasporto del medicinale Avastin® (bevacizumab) intravitreale

Gruppo di lavoro:

Tullio Testa

Vito Ladisa

Paola Minghetti

Elisabetta Rossin

Antonella Sorgente

Camilla Ferri

Michela Franzin

Marcello Sottocorno

Laura Migliavada

Elena Gambarana

Monica Calvi

Davide Zenoni

Maria Paola Garancini

Aida Andreassi

Ida Fortino

Giuliana Sabatino

1. PREMESSA

Il presente documento riguarda la ripartizione in più dosi con tecnica asettica della specialità medicinale Avastin® (Bevacizumab) per iniezione intravitreale, il trasporto e la successiva somministrazione per via intravitreale 1-10.

I documenti di riferimento oltre alla Farmacopea Ufficiale ed in particolare alle Norme di Buona Preparazione (NBP), sono stati le linee guida alla preparazione redatte dalla Regione Veneto e dalle Regione Emilia Romagna nonché la letteratura disponibile.

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana (FUI) XII ed., la ripartizione è un'operazione tecnicamente assimilabile all'allestimento di una preparazione galenica magistrale e deve essere effettuata a seguito di prescrizione medica per singolo paziente.

La preparazione **deve rispettare e garantire rigorose regole di asepsi** e va eseguita da personale con la qualifica e la formazione specifica, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione per quanto attiene agli aspetti tecnologici-farmaceutici, in accordo con la specifica legislazione per le preparazioni obbligatoriamente sterili (FUI XII ed.) 5.

Poiché gli effetti a lungo termine dell'esposizione a bevacizumab non sono stati accertati, sulla base del principio generale di precauzione dettato dai Regolamenti Europei delle sostanze chimiche, si ritiene che l'allestimento debba avvenire da parte della Farmacia Ospedaliera o di una Farmacia aperta al pubblico in possesso dei necessari requisiti per garantire la qualità e la sicurezza del preparato, nonché la sicurezza per l'operatore, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Italiana XII ed., sotto la responsabilità del farmacista, adottando dovute precauzioni per limitare il rischio di contaminazione crociata, in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione (FUI XII ed., D.Lgs 81/2008)

Le NBP richiedono che i processi farmaceutici che influenzano la qualità del prodotto debbano essere convalidati e i necessari locali, le attrezzature e le apparecchiature debbano essere qualificati. La convalida fornisce la prova documentata che i procedimenti, i processi, le fasi di lavorazione o i sistemi soddisfino nella pratica i requisiti specificati.

Relativamente alla modalità definizione degli accordi contrattuali per la preparazione di Bevacizumab frazionato, si precisa quanto segue:

- i. una struttura ospedaliera, pubblica o privata accreditata, che abbia nel proprio assetto organizzativo funzionale o l'Ufficio Farmaceutico o la UO Farmacia Ospedaliera, e non sia in grado di effettuare le preparazioni secondo le NBP della FU, potrà stipulare:
 - specifica convenzione con strutture, sia pubbliche che private accreditate, in grado di effettuare tali preparazioni;
 - specifico contratto con Farmacie aperte al pubblico in possesso dei requisiti necessari per effettuare le preparazioni secondo le NBP della FU ai sensi dell'art. 92 del DLgs 24 aprile 2006, n.219 (come modificato dall'art. 1, comma 162, L. 4 agosto 2017, n.124) e della nota del Ministero della Salute con nota del 23 gennaio 2018, prot. n° 338- P;
- ii. le strutture ospedaliere, successivamente al perfezionamento della convenzione/contratto, dovranno informare l'ATS di competenza e la DGW attraverso specifica comunicazione della stipula della convenzione.

La procedura inerente tutta la gestione del Bevacizumab frazionato deve essere concordata tra Centro ospedaliero che effettua l'iniezione intravitreale e la Farmacia Ospedaliera/Farmacia Aperta al pubblico che prepara il Bevacizumab frazionato.

Le Farmacie Ospedaliere e le Farmacie aperte al pubblico potranno allestire le dosi di Bevacizumab intravitreale frazionato, purché in possesso dei requisiti necessari, previo accordo sottoscritto con la struttura presso cui il paziente sarà trattato e previa formalizzazione di una procedura interna che descriva l'intero processo.

La convenzione/contratto dovrà recare i seguenti contenuti minimi, al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito:

- i. le modalità di acquisto dei flaconcini di bevacizumab (da parte della struttura che eroga la prestazione o da parte della Farmacia Ospedaliera/Farmacia aperta al pubblico);
- ii. l'eventuale modalità di consegna da parte della Farmacia ospedaliera/aperta al pubblico;
- iii. conservazione dei flaconi nella Farmacia Ospedaliera/Farmacia aperta al pubblico;
- iv. invio delle ricette nominative o codice alfanumerico per l'allestimento estemporaneo di bevacizumab per uso intravitreale;
- v. allestimento delle siringhe sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione in attesa di consegna al Centro ospedaliero;
- vi. trasporto e consegna delle siringhe dalla farmacia che ha allestito la preparazione al Centro ospedaliero presso cui il paziente potrà essere trattato.

Il Bevacizumab frazionato può essere somministrato previa acquisizione del consenso informato nelle modalità previste dalla L. 219/2017. Il consenso non deve essere inviato alla Farmacia Ospedaliera/Farmacia aperta al pubblico che fraziona Bevacizumab ma deve essere archiviato nella documentazione ambulatoriale del paziente, secondo le modalità definite dalla normativa vigente.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

Il processo deve assicurare la sterilità, la correttezza del dosaggio, la stabilità chimico-fisica e la tracciabilità 1,5,11.

2. PROCEDURA

Per quanto riguarda le procedure di allestimento si fa riferimento alle singole procedure aziendali di ogni Farmacia nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Italiana XII ed. per i prodotti sterili ed, in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione (FUI XII ed., D.Lgs 81/2008).

Qualora un paziente non si presenta per la somministrazione, poiché la preparazione è nominale, non è possibile riutilizzarla e al paziente, come avviene per la prestazione prenotata ma non eseguita, deve essere addebitato il costo della siringa di bevacizumab.

Ciò si applica anche nel caso in cui il paziente successivamente revoca il consenso informato che ha rilasciato durante la visita.

Il preparatore e l'assistente sono entrambi responsabili del controllo del farmaco utilizzato e del dosaggio nonché del rispetto della procedura di allestimento. Il farmacista è responsabile dell'intero processo.

Al momento della somministrazione il medico dovrà aver cura di iniettare il volume esatto di medicinale al paziente, eliminando il volume in eccesso.

4. CONTROLLO QUALITÀ SU PROCESSO E PRODOTTO FINITO

Le N.B.P. FUI XII ed. indicano che la qualità e la sicurezza di un farmaco non possono essere verificate solo alla fine del suo processo produttivo, ma sono inevitabilmente la conseguenza diretta di un insieme di precauzioni, procedimenti ben definiti e controlli eseguiti prima, durante e dopo la sua produzione, organizzati quindi in Sistema di Assicurazione di Qualità^{5, 11,12}.

Data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitale, si prevede quanto riportato di seguito:

A) Controlli preliminari e in fase di allestimento

- l'esecuzione di saggi microbiologici periodici sull'ambiente, su cappe/isolatore e sui prodotti finiti per verificare la corretta applicazione della procedura, stabiliti in un apposito piano di campionamento riportato agli ambienti e al loro utilizzo;
- il controllo e la conferma della prescrizione da parte del farmacista;
- il controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, eventuale documento di accompagnamento della terapia);
- il controllo del materiale prelevato per quanto riguarda la corrispondenza dei farmaci e dispositivi necessari all'allestimento e la corretta conservazione degli stessi;
- verifiche da parte del preparatore e dell'assistente di quanto descritto nel foglio di lavoro;
- il controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati.)

B) Controlli sul prodotto finito

- verifica da parte del preparatore di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'aspetto del preparato e assenza di particelle visibili a occhio nudo, dell'effettivo volume prelevato di ogni siringa, della integrità e tenuta del confezionamento (siringa e busta piccola), della corrispondenza dell'etichetta;
- verifica da parte del secondo operatore di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'effettivo volume prelevato di ogni siringa, della integrità e tenuta del confezionamento complessivo e della corrispondenza dell'etichetta.

C) Informazioni da riportare obbligatoriamente in etichetta

L'etichetta deve essere conforme alla norma vigente e riportare chiaramente e in modo facilmente leggibile e indelebile le seguenti informazioni:

- farmacia che ha operato il confezionamento in monodose;

- reparto/struttura richiedente (nel caso di preparazioni effettuate per altre strutture);
- nome e cognome del paziente o codice alfanumerico (nel caso di preparazioni effettuate per altre strutture, potrà essere la struttura ricevente a registrare il paziente a cui la preparazione verrà somministrata);
- numero di preparazione;
- data di preparazione;
- validità;
- principio attivo e relativa quantità espressa in mg ;
- volume finale;
- istruzioni per la conservazione;
- modalità di somministrazione.

5. CONTROLLI E MANUTENZIONE AMBIENTALE E STRUMENTALE

Nel rispetto della normativa vigente, deve essere previsto a cadenza regolare quanto riportato di seguito:

- effettuazione di controlli sull'ambiente, sulle superfici di lavoro e sulle mani guantate degli operatori;
- adeguata manutenzione dell'impianto di condizionamento con periodica pulizia, controlli e sostituzione dei filtri;
- adeguata manutenzione delle cappe o isolatori e delle altre apparecchiature in uso.

La Farmacia deve registrare gli interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria e avere evidenza del piano di manutenzione programmata.

6. CONVALIDA DI PROCESSO

Nel rispetto delle linee guida EMA (vedi punto 8)¹⁴ e delle NBP FU XII ed.5, al fine di garantire la tenuta di sterilità dei preparati obbligatoriamente sterili, qualora questi vengano somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato, non è richiesto il saggio di sterilità sul prodotto finito, purché venga eseguita una convalida del processo di allestimento.

In considerazione della criticità delle operazioni di ripartizione aseptica è necessario convalidare, con frequenza almeno semestrale e comunque in base a quanto previsto dalle caratteristiche del personale e del laboratorio, il processo di allestimento e gli operatori coinvolti mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto (es. media-fill).

I saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica includendo tutte le fasi critiche e devono dimostrare, dopo idonea incubazione, l'assenza di unità contaminate.

7. TRASPORTO E CONSERVAZIONE

Dopo i controlli le siringhe confezionate vanno sistemate negli appositi contenitori e trasportati al richiedente garantendo la corretta conservazione del preparato (**temperatura di conservazione di 2-8°C e al riparo della luce**) con evidenza documentale del mantenimento delle condizioni di temperatura.

Nel caso in cui le siringhe confezionate non vengano distribuite immediatamente dopo la loro preparazione, dovranno essere collocate in un frigorifero per la conservazione dei medicinali, sottoposto a un programma di manutenzione periodico e programmato, dotato di sistemi di registrazione continua della temperatura.

Qualora il confezionamento in monodose venga effettuato da una farmacia esterna (ospedaliera o aperta al pubblico) al centro ospedaliero autorizzato alla somministrazione devono essere utilizzati dei contenitori idonei corredati da sistemi di controllo con evidenza documentale della effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto (es. data logger) ai fini di garantire la sicurezza microbiologica e la stabilità chimico fisica del preparato.

8. VALIDITA' DI BEVACIZUMAB ALLESTITO IN SIRINGHE MONODOSE PER LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE

Dal punto di vista microbiologico, le linee guida EMA "Note for guidance on maximum shelf –life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution" prevedono che, qualora il preparato non venga usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione **normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C**¹⁴. La letteratura (BIBLIO) evidenzia la possibilità di un' estensione della data limite di utilizzazione, questa può essere effettuata solo sotto la responsabilità del farmacista preparatore e deve essere supportata da specifici studi di stabilità.

La comparsa di eventuali complicanze (endoftalmite, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) e di fallimento terapeutico deve essere segnalata in cartella clinica e comunicata alla competente autorità di farmacovigilanza con l'apposita scheda AIFA di segnalazione di reazione avversa a farmaco.

9. FORMAZIONE DEL PERSONALE

Tutto il personale coinvolto, a qualsiasi titolo, nella preparazione e nella somministrazione del medicinale deve essere sottoposto a formazione periodica, con valutazione delle competenze specifiche¹¹⁻¹². Il personale di nuova introduzione deve essere adeguatamente formato e supervisionato da personale esperto.

10. TRACCIABILITA'

Le Istruzioni Operative e le Procedure devono essere scritte, condivise, rispettate e periodicamente aggiornate. Devono essere presenti specifiche procedure che permettano di garantire la totale tracciabilità delle diverse fasi ^{5,11,12}.

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica;
- farmaco: quantitativo prescritto ed utilizzato, lotto e scadenza;
- farmacista che ha controllato e validato la prescrizione;
- operatore addetto alla preparazione;
- operatore assistente (secondo operatore);
- operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- test microbiologico sul lotto di produzione (fatto salvo quanto previsto al punto 6);
- etichetta della sterilizzazione delle buste sterili per il confezionamento;
- ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo o numero di preparazione e da un foglio di lavoro che permetta di risalire ai dati di cui sopra;
- ogni preparazione (intesa come lotto di produzione?) deve essere corredata da un'etichetta che riporti le informazioni previste (vedasi punto 4);
- documenti di trasporto;
- somministrazione.

Tutta la documentazione relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati deve essere conservata in un apposito archivio efficacemente protetto.

La Farmacia che esegue il confezionamento in monodose dovrà avere per ciascuna preparazione un **Registro delle preparazioni** in cui sono registrate e tracciabili le informazioni inerenti la preparazione effettuata.

11. AGGIORNAMENTO DELLA ISTRUZIONE OPERATIVA

La presente Istruzione Operativa dovrà essere sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

Per quanto non espressamente citato si deve far riferimento alle norme igieniche, alle NBP e alla vigente legislazione.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1.** Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 147 del 19 agosto 2014. Allegato A *“Istruzione per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab (bevacizumab) per somministrazione intravitreale”*.
- 2.** Determina AIFA 23 giugno 2014, pubblicata in GU n. 147 del 27/06/2014.
- 3.** Sentenza Consiglio di Stato, sezione III n. 24/2017.
- 4.** Determina AIFA 28 aprile 2017, pubblicata in GU n. 114 del 18/05/2017.
- 5.** Norme di Buona Preparazione, Farmacopea Ufficiale XII edizione.
- 6.** Provvedimento del 5 agosto 1999, *“Documento Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario”*, GU n. 236 del 7/10/1999.
- 7.** Titolo I e Titolo IX DLgs 81/2008 e s.m.i..
- 8.** Linee Guida ISPESL *“Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali”*, versione maggio 2010.
- 9.** Linea guida SIFO *“Preparazione di siringhe di bevacizumab intravitreale”* (settembre 2014).
- 10.** Procedura per il frazionamento e per il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) a somministrazione intravitreale per il trattamento della DMLE (648/96). Regione Emilia Romagna, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Servizio Politica del farmaco (DGR n.170 del 15.02.2016).
- 11.** Linee di indirizzo *“Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV). Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2017.*
- 12.** Linee guida EMA *“Note for guidance on maximum shelf –life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution”*.
- 13.** RCP *“Avastin® 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”*.
- 14.** DGR n. 305 del 12 marzo 2013 *“Aggiornamento dell'elenco delle prestazioni che possono essere effettuate negli ambulatori con sala chirurgica limitatamente agli "interventi sull'occhio". Integrazione DGR n. 1178 del 25 giugno 2012, allegato A.”*
- 15.** DGR n. 2266 del 30 dicembre 2016 *“Recepimento e applicazione dell'allegato sub A dell'Intesa Stato-Regioni del 19.2.2015 (rep. n.32/CSR) in parziale sostituzione della DGR n. 2501 del 6 agosto 2004. Legge Regionale n. 22 del 16 agosto 2002.”*
- 16.** DGR n. 2501 del 6 agosto 2004 *“Attuazione della L.R 16/08/2002 n. 22 in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie, socio-sanitarie e sociali e adozione del Manuale delle procedure.”*
- 17.** DGR n. 549 del 12 aprile 2005 *“D.Lvo n.229/1999 - DGR n. 2501/2004. Chirurgia ambulatoriale. Struttura extraospedaliera di chirurgia. Prime disposizione.”*
- 28.** Nota esplicativa regionale prot. n. 559112 del 4 agosto 2005.