



ALL. 1 - SPECIFICHE TECNICHE E DETTAGLIO PRESTAZIONI

SERVIZIO PER L'EFFETTUAZIONE DI CONTROLLI PERIODICI AMBIENTALI E SU OPERATORI DI VARIE UNITA' OPERATIVE DELL'ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO COMPRENSIVO DI PREDISPOSIZIONE DI UN PIANO DI QUALITY RISK MANAGEMENT (RISK ASSESSMENT E CONTAMINATION CONTROL STRATEGY) E GAP ANALYSIS

1. FINALITA' ED OGGETTO DELL'APPALTO

Al fine ottemperare alla normativa vigente in tema di preparazioni galeniche magistrali sterili a base di chemioterapici antitumorali e radio-farmaci (Norme di Buona Preparazione dei medicinali FUI XI Ed; Norme di Buona preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare FUI XII Ed., provvedimento 5 agosto 1999 "Documento Linee Guida per la Sicurezza e la Salute dei Lavoratori Esposti, punto 2"; D.L. n. 81/2008), l'Istituto Oncologico Veneto intende affidare il servizio di effettuazione di controlli periodici ambientali e su operatori dell'U.O.C. Farmacia e Radiofarmacia e altre unità Operative e Servizi dell'Istituto Oncologico Veneto della sede di Castelfranco e di Padova. Il servizio ha per oggetto la predisposizione di un piano di *Quality Risk Management (QRM)* basato sulla formulazione di un *risk assessment e Contamination Control Strategy (CCS)* nel pieno rispetto ed aderenza alle normative vigenti, per l'intero processo aseptico dei reparti dell'Unità farmaci antitumorali (UFA) di Padova e della Radiofarmacia presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV). E' richiesta anche la GAP analysis.

L'obiettivo principale del SAQ è quello di garantire la qualità dei preparati antitumorali e radiofarmaci, requisito imprescindibile per l'efficacia e la sicurezza degli stessi. Inoltre, esso garantisce il controllo continuo della rintracciabilità delle operazioni, al fine di salvaguardare il preparato, il destinatario finale e il preparatore.

I servizi oggetto dell'appalto comprendono la determinazione della contaminazione microbiologica di aria, superfici e guanti, controlli microbiologici del prodotto finito (Test Sterilità e LAL) e i controlli di processo (Media Fill) su operatori con simulazione degli allestimenti galenici oncologici e radiofarmaci

La gestione del rischio (risk assessment), come previsto dall'Annex-1, è fondamentale per identificare e mitigare potenziali problemi che potrebbero influenzare la qualità del prodotto. L'adozione di un approccio basato sull'analisi e gestione del rischio consente di prevenire incidenti e di mantenere standard di qualità.

Questo significa valutare ogni fase del processo produttivo, dalla progettazione alla distribuzione, per individuare potenziali punti di criticità e implementare misure preventive.

L'obiettivo è ridurre al minimo i rischi di errori, contaminazione e garantire che i prodotti farmaceutici siano sicuri ed efficaci.

Pertanto si richiede la predisposizione di un piano di *Quality Risk Management* (QRM) basato sulla predisposizione di un risk assessment (analisi del rischio) e sulla della Strategia di Controllo delle Contaminazioni (CCS Control Contamination Strategy) attraverso la mappatura dello stato attuale, l'analisi degli scostamenti, la prioritizzazione dei rischi (GAP ANALYSIS) e la stima del rischio microbiologico ambientale e del personale (RISK ANALYSIS)

I servizi in oggetto devono far riferimento per metodologia e modalità ai seguenti riferimenti normativi e linee guida:

- Ministero della Salute, Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII Edizione, 2009
- Annex 1 - EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, 2022;
- Annex 15 - EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, 2009;
- FDA, Guidance for Industry, “Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice”;
- Norme di Buona preparazione di radiofarmaci per Medicina Nucleare (1°suppl FU XI ed. 2005)
- SIFO, Standard Tecnici di Galenica Oncologica, 2017
- Ministero della Salute, Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, n° 14, 2012;
- AIFA, Circolare “Requisiti per gli allestimenti, ricostituzioni, preparazioni galeniche sterili in farmacia nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”, 2023;
- D. Lgs. 81 del 9 aprile 2008 (e s.m.i.) “Testo Unico in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro”;
- UNI EN ISO 13408-1:2015, Trattamento asettico dei prodotti per la cura della salute - Parte 1: Requisiti generali, 2015;
- UNI EN ISO 14644-1:2016, Camere bianche ed ambienti controllati associati - Parte 1: Classificazione della pulizia dell'aria mediante concentrazione particellare, 2016;

- UNI EN ISO 14644-2:2016, Camere bianche ed ambienti controllati associati - Parte 2: Monitoraggio per fornire l'evidenza delle prestazioni della camera bianca relativamente alla pulizia dell'aria in termini di concentrazione particellare, 2016;
- UNI EN ISO 14644-3:2019, Camere bianche ed ambienti associati controllati - Parte 3: Metodi di prova, 2019;
- UNI EN ISO 14644-5:2005, Camere bianche e ambienti associati controllati - Parte 5: Funzionamento, 2005;
- UNI EN 17141:2021, Camere bianche ed ambienti controllati associati - Controllo della biocontaminazione, 2021;
- PIC/S Guideline PI 007-6, "Recommendation on the validation of aseptic process";
- EP <5.1.1>, "Methods of preparation of sterile products";
- Ph. Eur. <2.6.14>, "Bacterial Endotoxin Test - method D (Chromogenic kinetic method)";
- Ph. Eur. <2.6.1>, "Sterility";
- Ph. Eur. <5.1.10>, "Guidelines for using the test for bacterial endotoxins".

2. MODALITA' DI ESECUZIONE DEL SERVIZIO E PRESCRIZIONI TECNICHE

Gli interventi devono essere eseguiti in orario diurno dalle h 8.00 alle h 16.30 da lunedì a venerdì, nelle date concordate dal referente della ditta con l'U.O.C. Farmacia e UOS Radiofarmacia dell'Istituto Oncologico Veneto.

Alla fine di ogni intervento dovrà essere redatta apposita relazione tecnica da rilasciare ai referenti dei due servizi presenti al momento del controllo.

Per tutti i servizi in oggetto si richiede anche una reportistica riepilogativa semestrale con analisi statistica dei risultati.

L'esito dei test dovrà essere comunicato all'UOC Farmacia entro 30 giorni dall'effettuazione del controllo a tramite email; tale termine potrà essere ridotto in casi motivati da ordine superiore.

I controlli devono essere eseguiti presso le seguenti sedi IOV:

- **Ospedale Busonera – via Gattamelata, 64 – Padova,**
- **Sede IOV c/o Ospedale San Giacomo - Via dei Carpani 16/Z, - Castelfranco Veneto (TV)**

Di seguito la tipologia ed il numero di controlli richiesti:

CONTROLLI MICROBIOLOGICI

➤ **Determinazione della contaminazione microbiologica di aria, superfici e guanti**

➤ UOC destinatarie: **FARMACIA ONCOLOGICA e RADIOFARMACIA**

Sedi: **PADOVA – CASTELFRANCO VENETO**

- ✓ **CONTROLLI MICROBIOLOGICI AMBIENTALI (Aria) (CAPPE E LOCALI) con piastre Petri.** Da effettuarsi presso i locali UFA di Padova e Radiofarmacia di Padova e Castelfranco Veneto

Numero test/anno complessivo Radiofarmacia 144 (72 piastre TSA + 72 piastre Sabouraud)

Numero test/anno complessivo UFA 432 (216 piastre TSA + 216 piastre Sabouraud)

- ✓ **CONTROLLI MICROBIOLOGICI AMBIENTALI superfici (CAPPE) Piastre**
Numero test/anno complessivo UFA Padova : Piastre 120

- ✓ **CONTROLLI MICROBIOLOGICI GUANTI OPERATORI**

Numero test/anno complessivo UFA Padova 360 (guanto dx+ guanti sx + bianco)

➤ **Controlli per il rilascio del prodotto finito (Sterility e LAL test)**

UOC destinatarie: **FARMACIA ONCOLOGICA e RADIOFARMACIA**

Sedi: **PADOVA – CASTELFRANCO VENETO**

Per l'analisi del prodotto finito Test di sterilità e LAL test si richiedono

- esecuzione secondo standard GMP
 - convalida dei metodi analitici al fine di escludere possibili interferenze che potrebbero falsare l'analisi con risultati non corretti
 - l'identificazione dei microorganismi contaminanti (batteri e/o miceti) necessari per l'analisi e l'intervento delle azioni correttive in caso di non conformità;
 - consegna dei risultati entro: 20 gg per la sterilità, 10 gg per LAL
- ✓ **Sterility test (Radiofarmacia):** da effettuarsi su residuo di radiofarmaco non più radioattivo (decaduto e verificato) di preparazioni radiofarmaceutiche secondo metodi previsti.
Numero di test/anno complessivo: 24 test/mese, per un totale di 288 test annui
CADENZA: mensile
 - ✓ **Sterility test (Farmacia Oncologica) :** da effettuarsi su preparazioni galeniche sterili di terapie oncologiche non citotossiche allestite secondo metodi previsti F.U.XII ed.
Numero di test/anno complessivo: 10 test/mese, per un totale di 120 test annui
CADENZA: mensile
 - ✓ **LAL test Radiofarmacia:** da effettuarsi su residuo di radiofarmaco non più radioattivo (decaduto e verificato) di preparazioni radiofarmaceutiche allestite secondo metodi previsti

Numero di test/anno complessivo: 24 test/mese, per un totale di 288 test annui

- ✓ **LAL test Farmacia Oncologica:** da effettuarsi su preparazioni galeniche sterili di diluizioni di farmaci oncologici non citotossici allestite secondo metodi previsti dalla F.U. Italiana XII Ed.

Numero di test/anno complessivo: 10 test/mese, per un totale di 120 test annui

➤ **Controllo di processo su operatori con simulazione degli allestimenti galenici oncologici e radiofarmaci (MEDIAFILL TEST)**

UOC destinatarie: **Farmacia oncologica e Radiofarmacia**

Sedi: **Padova e Castelfranco Veneto**

La Ditta aggiudicataria dovrà eseguire:

- la mappatura di tutte le fasi del processo di allestimento, compreso l'accesso del personale e dei materiali
- la stesura e condivisione del protocollo in base alla tipologia dei preparati e al numero massimo di allestimenti giornaliero/operatore, previa identificazione delle condizioni peggiori (worst case), in cui venga descritta in modo dettagliato la procedura da seguire per la gestione dei campioni in ingresso e uscita, al fine di garantire la tracciabilità dei campionamenti
- l'utilizzo di idonei terreni di coltura sterili in numero e composizione adeguati alle varie fasi del processo da convalidare e delle piastre per i controlli sul personale
- l'utilizzo di idonee piastre per il controllo microbiologico dell'ambiente e dell'operatore "in operation" a completamento della procedura di simulazione in asepsi
- l'identificazione dei microorganismi contaminanti (batteri e/o miceti) necessari per l'analisi e intervento delle azioni correttive in caso di non conformità;
- l'analisi dei dati ottenuti e rilascio della documentazione con le conclusioni della convalida e riconvalida, le eventuali deviazioni, azioni correttive da intraprendere e stesura piani di riconvalida/monitoraggi
- la fornitura dei certificati di sterilità, fertilità e conformità alla normativa vigente
- Presenza di un operatore della ditta aggiudicataria durante l'esecuzione del test che registri le singole fasi di lavorazione ed evidenzi eventuali anomalie/osservazioni relative alla conduzione in fase di allestimento asettico
- Certificazione di qualità del laboratorio che effettuerà le analisi
- Consegna dei risultati entro 25 gg dal completamento del test

✓ **Media fill test per Radiofarmaci in KIT**

- a) Simulazione Eluizione Generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
- b) Simulazione Preparazione radiofarmaco in KIT
- c) Simulazione Frazionamento radiofarmaco secondo indicazioni / procedure AIMN

Numero di test/anno complessivo: 36 test RICONVALIDA (per 18 operatori)

Cadenza: semestrale

✓ **Media fill test per ripartizione di radiofarmaci PET mediante dispensatore automatico in siringhe (secondo Procedura GICR Allegato 1):**

Numero test/anno: COMPLESSIVI 10 per 5 operatori RICONVALIDA

Cadenza: semestrale

✓ **Media fill test per Farmaci Oncologici**

Simulazione di allestimenti di preparati a base di antiblastici in sacche, flaconi, siringhe sterili. Si precisa che i neo assunti devono sottoporsi inizialmente a fase di Convalida iniziale (n° 3 run size); per gli altri è prevista la fase di Riconvalida (n° 1 run size).

Numero di test/anno complessivo: 36 test di riconvalida/anno (18 operatori ogni 6 mesi) +5 test di convalida iniziale (per operatori nuovi e/o assenze prolungate) +5 riconvalide straordinarie* (in caso di positività), per una media giornaliera di 150 allestimenti per cappa, numero cappe biologiche totali: 5.

Cadenza: semestrale

Contestualmente all'esecuzione del mediafill test devono essere eseguiti i controlli particellari, microbiologici ambientali e i guanti dell'operatore.

In caso di risultati positivi < 5 devono essere comunque compresi

Le analisi/test sopracitati devono essere accreditati ACCREDIA ISO 17025 ed è considerato requisito minimo di partecipazione

SISTEMA ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ (QRM)

- **Predisposizione di un piano di Quality risk management QRM inclusivo di risk assessment, controllo delle contaminazione (CSS) e GAP analysis**

Il QRM deve essere basato sulla predisposizione di un Risk Assessment e sulla strategia di controllo delle contaminazioni (CCS). Deve essere implementata in tutte le fasi del processo produttivo per definire ~~per definire~~ tutti i punti critici di controllo e per valutare l'efficacia degli stessi e delle misure di monitoraggio impiegate per gestire i rischi per la qualità e la sicurezza dei medicinali.

A tal fine sono richiesti:

- **GAP ANALYSIS:** mappatura dello stato attuale (mappatura dei processi che comprenda gli step produttivi, i locali, attrezzature, i materiali e il personale) analisi degli scostamenti
- **RISK ASSESSMENT** per ogni processo che preveda:
 - l'identificazione dei punti di rischio.
 - la valutazione e le modalità di controllo dei rischi individuando i punti critici da monitorare, la frequenza ed assegnando ad ogni anomalia o carenza un livello qualitativo di rischio.
 - la definizione di misure correttive commisurate al livello di rischio attribuito

Il risk Assessment deve essere documentato, deve includere il rationale per le decisioni prese in relazione alla riduzione dei rischi e deve essere rivisto periodicamente

- **PERFORMANCE:** verifica della fase di accesso e vestizione degli operatori; verifica dell'efficacia dell'attività di sanificazione dei materiali, delle dotazioni e delle superfici dei locali a contaminazione controllata
- **MONITORAGGIO:**
 - definizione dei limiti di allerta ed azione in base ai punti di monitoraggio particellare e microbiologico aria/superfici definiti nella Risk Analysis
 - implementazione di un sistema che analizzi i dati in entrata (trend di controllo) per eventualmente individuare le eventuali azioni correttive e preventive necessari
- **REDAZIONE DEL DOCUMENTO di QRM** (Gap & Risk Analysis), secondo metodiche validate ed in accordo ai requisiti ed alle prescrizioni delle NBP e alle linee guida GMP applicabili (es. Annex 1 e Annex 15). Tale documento deve includere:
 - la documentazione di gestione, controllo e monitoraggio di tutti gli aspetti che contribuiscono al rischio di contaminazione (procedure, istruzioni operative ecc).

- la documentazione di convalida.
- gli Assessment effettuati. - i report periodici (cambiamenti, deviazioni, trend etc.)

Nell'ambito del servizio è richiesta l'effettuazione di almeno 2 eventi/anno di training per gli operatori e responsabili Farmacia area Galenica e Radiofarmacia, specifici su aggiornamento delle procedure in allestimento asettico (es. nuovo ANNEX 1) e altri processi trasversali (es vestizione, movimentazione materiali, flusso operatori e preparati finiti)

2.1 Documentazione report di qualifica

Il fornitore deve fornire documentazione di Qualifica completa del Report di Qualifica e i relativi allegati.

Nel report di qualifica devono essere riportati tutti i singoli risultati di ogni test che devono essere eseguiti in maniera ordinata e precisa e confrontati con i criteri d'accettazione stabiliti. Nelle conclusioni del report si dovrà riportare ogni anomalia riscontrata. Le non conformità riscontrate devono essere riportate su appositi moduli di gestione sui quali vanno indicati per ogni non-conformità:

- il numero
- la descrizione
- l'impatto della Non Conformità sull'azione di qualifica
- le azioni correttive da intraprendere e quelle eventualmente già intraprese

Le informazioni contenute nella lista delle Non Conformità e nella tabella riassuntiva degli esiti dei test del Report di Qualifica, costituiscono la base per l'approvazione finale di quest'ultimo

In caso di necessità di riqualifica si dovrà procedere, in collaborazione con IOV come segue:

- avvisare immediatamente sul campo IOV per poter valutare insieme l'anomalia riscontrata, analizzando tutte le variabili che caratterizzano il test ed il relativo criterio di accettazione
- stesura modulo non conformità e, se necessario, apertura deviazione
- attuare le azioni correttive necessarie per la risoluzione della non conformità
- una volta attuata e approvata l'azione correttiva da parte di IOV ripetere la prova verificando la bontà delle azioni intraprese.

IOV si riserva di richiedere ulteriori controlli qualora, a seguito di riscontro di alert, l'U.O.C. Farmacia ritenesse opportuno l'esecuzione di ulteriori test.

IOV, al fine di garantire il corretto espletamento delle attività da parte della Ditta Aggiudicataria, provvederà a:

- individuare e comunicare, in fase di avvio del servizio, il nominativo del Referente aziendale (Project Manager) del servizio per il coordinamento delle attività (interfaccia);

- individuare il personale operativo con cui eventualmente interfacciarsi per le singole attività di dettaglio;
- mettere a disposizione gli strumenti idonei (DPI) per l'esecuzione delle attività e fornire, nei tempi utili, tutti i dati necessari allo svolgimento del servizio stesso.

Il personale della ditta addetto ai controlli non deve appartenere ad una categoria a rischio (persone che sono sottoposte a trattamento con corticosteroidi, che abbiano affezioni croniche a carico dell'apparato respiratorio, diabetici, ecc.) ed è raccomandato che indossi quanto necessario (ad es. in campionamenti in cui non è possibile lo spegnimento di torri di raffreddamento che determinano, nei confronti del campionario, un'esposizione a rischio) dispositivi di protezione individuale.

3. CONTROLLI IN CORSO DI ESECUZIONE

Il regolare adempimento di tutte le prescrizioni contrattuali sarà seguito, controllato e verificato dal Direttore dell'Esecuzione del Contratto, che sarà nominato da IOV, ai sensi dell'art. 114 del d.Lgs. 36/2023, il quale attesterà la regolare esecuzione del servizio, trasmettendola al Rup al fine dell'adozione del certificato di regolare esecuzione.

Il Direttore dell'Esecuzione del Contratto verificherà la corretta modalità di esecuzione del servizio secondo le indicazioni normativa vigente.

Prima dell'avvio del contratto, l'Aggiudicatario si impegna a comunicare per iscritto all'Istituto il nominativo e il recapito telefonico del proprio Referente/Coordinatore delle prestazioni contrattuali che interagirà con la committenza, in nome e per conto dell'Appaltatore medesimo, in ordine all'esecuzione dell'appalto di cui trattasi e che dovrà essere sempre reperibile.

Il Referente dovrà assicurare la propria reperibilità, telefonica, con modalità e tempistiche definite tra le parti; dovrà altresì attendere alla supervisione e al coordinamento delle attività eseguite dal personale della Ditta Aggiudicataria secondo le direttive impartite da IOV.

Durante la vigenza contrattuale la Stazione appaltante, tramite il DEC, potrà esercitare in ogni momento gli opportuni controlli, relativamente alla esecuzione del servizio in ogni sua fase, senza che a seguito di ciò la ditta possa pretendere di vedere eliminata o diminuita la propria responsabilità che rimane comunque intera e assoluta.

4. OBBLIGHI DELL'APPALTATORE

L'Appaltatore è tenuto a:

- eseguire l'appalto nei termini e con le modalità previsti nell'offerta presentata nell'ambito della procedura ID Sintel, garantendone lo svolgimento con la diligenza richiesta dalla natura del Contratto;

- garantire una reperibilità telefonica di un suo responsabile dalle ore 8,00 alle ore 17.00 dal lunedì al venerdì;
- in caso di richiesta di interventi urgenti, garantire una reperibilità telefonica dalle ore 8,00 alle ore 17.00 dal lunedì al venerdì;
- assicurare la disponibilità all'effettuazione degli interventi nei giorni da lunedì a sabato dalle ore 8,00 alle ore 17.00;
- osservare nell'esecuzione delle prestazioni contrattuali, tutte le norme e tutte le prescrizioni tecniche e di sicurezza in vigore;
- adottare nell'esecuzione del servizio tutti i provvedimenti e le cautele necessarie per garantire la tutela e l'incolumità del personale, per non produrre danni a persone e/o cose nonché a beni pubblici e/o privati, rimanendo espressamente inteso e convenuto che l'appaltatore assumerà ogni responsabilità sia civile che penale nel caso di infortuni, dalla quale si intende perciò sollevato nella forma più ampia e tassativa la stazione appaltante. Il completo risarcimento dei danni eventualmente provocati resterà a totale carico dell'affidatario;
- manlevare e tenere indenne l'Istituto da tutte le conseguenze derivanti dall'eventuale inosservanza delle norme e delle prescrizioni tecniche, di sicurezza, di igiene e sanitarie vigenti.

Allegato 1: **Procedura GICR**