



**RACCOMANDAZIONI SU STANDARD
PER LA CENTRALIZZAZIONE
DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE PARENTERALI
IN REGIONE PIEMONTE**

A cura del Gruppo di Studio sui Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie:

Coordinatore: Elisabetta Grande

Cristina Amato, Massimo Boni, Sergio Bretti, Elena Buffa,
Enrico Fiorenza, Franca Goffredo, Barbara Mosso,
Daniela Nanni, Laura Rocatti, Anna Maria Toffano, Laura Tonda.

Introduzione: la manipolazione dei farmaci chemioterapici antitumorali

Gli indirizzi ministeriali ed Istituzionali in genere danno indicazioni molto precise sulla necessità di centralizzare la preparazione e la somministrazione dei farmaci antitumorali. Essi rappresentano la logica evoluzione ed attuazione di quanto, su questa materia, si è appreso ed è maturato nel corso degli anni.

Il Documento di Consenso ISPESL del 1995, per la prima volta in Italia, prendeva in considerazione il tema della “Prevenzione dei rischi da esposizione a chemioterapici antitumorali” indicando chiaramente, *nella centralizzazione delle attività, una condizione essenziale* per la riduzione di tale rischio. *La gestione, per le rispettive competenze, deve essere effettuata dalla Farmacia e dai Servizi di Oncologia Medica ed Ematologia.* Questo modello organizzativo, forse non ancora sufficientemente maturo e poco diffuso per il periodo, si è confermato, nel corso di questi ultimi anni, come la soluzione ottimale per la riduzione del rischio occupazionale, del rischio clinico, per l’ottimizzazione delle risorse.

La potenziale tossicità dei farmaci chemioterapici antitumorali per gli operatori sanitari che possono venire a contatto con essi per motivi occupazionali è ormai indiscussa, non solo, ma è stata estesa ai farmaci cosiddetti “pericolosi”, (Occupational and Safety Health Administration - OSHA). <https://www.osha.gov/>

Alcuni chemioterapici antitumorali sono stati riconosciuti dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) come sostanze cancerogene o probabilmente cancerogene per l'uomo. Ad esse non vengono applicate le norme del Titolo IX, Capo II del D.Lgs. 81/08 " Protezione da agenti cancerogeni", bensì le norme previste dal Titolo IX, Capo I del D.Lgs. 81/08 “Protezione da agenti chimici”.

Il “Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario” approvato dalla conferenza Stato Regioni e pubblicato nella GU n. 236 del 7 ottobre 1999, identifica standard organizzativi e requisiti strutturali da adottare in ogni ospedale comprendendo la necessità di predisporre di una struttura centralizzata, isolata, chiusa, protetta, segnalata: l’Unità dei Farmaci Antitumorali (l’UFA), in grado di gestire in modo multidisciplinare ed integrato tutte le attività connesse alla loro manipolazione.

Tuttavia, la chemioterapia antitumorale, per le caratteristiche intrinseche dei farmaci

utilizzati (basso indice terapeutico, modalità di somministrazione per lo più endovenosa, con effetti immediati) è una pratica medica che comporta un elevato rischio clinico per l'intensità, la severità e l'incidenza degli effetti collaterali che possono derivare da eventuali errori di terapia.

Eventi molto gravi, verificatisi con il diffondersi del loro impiego, hanno focalizzato l'attenzione sulla ricerca delle misure da adottare per la prevenzione degli errori di terapia, in modo particolare la Raccomandazione ministeriale n. 14 del 2012 "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici" entra nel merito dell'intero percorso del farmaco, dall'approvvigionamento alla somministrazione al paziente, così come la "Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivante da errori di terapia farmacologica" (Raccomandazione n. 7 del 2008) e la "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci Look alike /sound alike" (Raccomandazione n. 12 del 2010), sono finalizzate alla tutela del paziente.

L'attività di manipolazione dei farmaci chemioterapici antiblastici viene definita dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana - FU – XII edizione, come assimilabile all'attività di Galenica magistrale. L'allestimento del medicinale oncologico personalizzato sterile (la dose unitaria) ha lo scopo di garantire un prodotto sicuro per il paziente, microbiologicamente non contaminato, farmacologicamente ancora attivo, stabile per tutta la durata della somministrazione, clinicamente efficace.

L'affidamento dell'intero processo di preparazione deve quindi essere affidato alla Farmacia Ospedaliera, in grado di garantire tali requisiti.

La produzione in ambiente sterile, inoltre, permette di conservare alcuni medicinali per un tempo più lungo, rispetto a quanto riportato in scheda tecnica, in modo da utilizzare completamente i residui di preparazione, che altrimenti diverrebbero scarti di produzione, qualora siano disponibili, in letteratura, dati di stabilità chimico/fisici maggiori, con riduzione degli sprechi. Tali residui sono oggi economicamente non trascurabili per l'elevato costo dei farmaci impiegati.

La centralizzazione delle attività in Farmacia non va dunque intesa come mero processo di riduzione del numero delle unità di manipolazione ma come monitoraggio dell'intero processo a garanzia della sicurezza degli operatori, dei pazienti e di riduzione degli sprechi.

La Regione Piemonte con Determina Regionale del 7/10/2011 Prot. 26472/DB2005, nell'ambito del Piano di rientro (DGR 11-1615 del 28/02/2011), prevedeva *interventi mirati alla razionalizzazione ed appropriatezza d'uso dei farmaci oncologici ed oncoematologici, inclusa la*



centralizzazione in farmacia delle preparazioni antitumorali e si poneva l'obiettivo di definire criteri per l'accreditamento delle farmacie ospedaliere idonee ad allestimento e dispensazione delle preparazioni antitumorali.

Per garantire l'adeguato monitoraggio dei consumi e della compliance dei pazienti è inoltre previsto che tutti i farmaci oncologici per uso orale devono essere dispensati in confezione personalizzata in termini di unità posologiche, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere (D.D. n. 1114 del 30/12/2013).

Con D.D. n. 208 del 02.04.2010 "Indicazioni alle Aziende Sanitarie regionali per la gestione del rischio clinico" venivano fornite anche indicazioni per il monitoraggio del percorso del farmaco al fine di prevenire errori di terapia.

Infine, il Piano di Attività del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale "Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta" approvato con deliberazione della Giunta Regionale del 31 marzo 2014, n. 41-7343, Approvazione del Piano di Attività per l'anno 2014 del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale "Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta" a norma della D.G.R. n. 31-4960 del 28.11.2012, prevede fra l'altro, *l'identificazione dei centri e decisioni organizzative, concordate con l'Assessorato e le direzioni aziendali di riferimento, per la preparazione dei farmaci oncologici.*

Negli ultimi anni, l'evoluzione tecnologica dei servizi afferenti all'ospedale e le prospettive di spending review, hanno posto fortemente il problema della sostenibilità economica del servizio sanitario.

L'organizzazione degli ospedali in reti cliniche e logistiche centralizzate vengono considerate come possibile soluzione per superare queste problematiche. La rete ospedaliera regionale, così come è strutturata oggi, presenta una serie di ospedali di piccola entità strutturale, pensati soprattutto per avere una forte presenza territoriale o di ospedali più grandi con ridotta vocazione oncologica.

Il Ministero ha quindi dettato le linee guida sulle quali impostare le future attività programmatiche, a cui la Regione Piemonte e in modo particolare il Dipartimento Oncologico Regionale, si sta adeguando, pretendendo la centralizzazione di alcuni servizi ad alto rischio e ad alto costo tra cui, in primis, l'allestimento delle preparazioni antitumorali.

La documentazione del processo di produzione con tracciabilità delle varie fasi permette una centralizzazione non solo aziendale, ma anche interaziendale, perché permette di tracciare il processo produttivo.



Stato dell'arte

Per meglio definire la situazione a livello regionale, sono stati elaborati e dispensati due questionari alle varie ASL/ AO regionali.

Il primo nel 2011 evidenziava come il processo di centralizzazione nella regione fosse ancora incompleto con le Farmacie, che avevano già realizzato il processo di centralizzazione, (16 che gestivano circa il 50% dell'attività), e il secondo nel 2014 che si scostava di poco rispetto alla situazione del 2011. Nel 2012 inoltre, si sono svolti degli incontri a cui hanno partecipato farmacisti in rappresentanza della quasi totalità delle ASL-aziende regionali per la condivisione e la definizione di criteri per l'identificazione degli standard relativi alla preparazione.

Sulla base di quanto sopraesposto, dei riferimenti normativi e della Linee Guida di società scientifiche nazionali ed internazionali in materia, nonché sulle esperienze maturate in tale ambito, sono stati elaborati i seguenti standard.

Raccomandazione del gruppo di studio

A. Dotazione e modello organizzativo:

La tossicità dei farmaci antitumorali ed i rischi per gli operatori connessi alla manipolazione sono ormai noti.

Il rischio maggiore, infatti, si verifica durante la fase di preparazione poiché l'indice di carico citotossico è più elevato. L'esposizione professionale è da considerarsi quindi potenzialmente cancerogena, teratogena e capace di causare effetti negativi sui manipolatori.

Al fine di minimizzare tali rischi, è necessario adottare misure specifiche preventive ed un modello organizzativo in grado di gestire in maniera multidisciplinare ed integrata tutte le attività collegate alla manipolazione, attraverso l'istituzione dell'Unità di Farmaci Antitumorali (UFA).

Cod. st.	Standard
ST1	Le Strutture ospedaliere con un numero di preparazioni di antitumorali inferiore alle 30 unità/die devono stipulare convenzioni con ASL/ASO/IRCCS dotate di unità centralizzate, tali da garantire standard strutturali e di processo previste dalle linee guida e dalla normativa.
ST2	E' necessario che l'UFA abbia come dotazione minima 2 cappe (1 cappa attiva + una di riserva) a flusso laminare verticale con filtro HEPA (high efficiency particulate air) con espulsione all'esterno (Classe IIB), oppure 2 isolatori certificati secondo la normativa vigente oppure, in caso di presenza di una sola cappa o di un solo isolatore, preveda un sistema di back up.
ST3	Nel caso in cui la struttura sia nell'impossibilità materiale, documentata, di poter destinare un'area idonea per la realizzazione dell'UFA, è possibile impiegare un "laboratorio modulare - shelterizzato" a controllo particellare.
ST4	In un'UFA con 30 o più preparazioni/die deve essere sempre presente almeno 1 Farmacista che valuta tutte le prescrizioni unitarie in termini di appropriatezza sia normativa che farmaceutica e che esercita nell'UFA una vigilanza continua.
ST5	All'UFA con 30 o più preparazioni/die devono essere assegnati almeno 3 Tecnici di Laboratorio/Infermieri di cui 2 sempre presenti per ogni cappa in uso.
ST6	In un'UFA con più di 60 preparazioni/die, per ogni incremento di 60 preparazioni/die è necessario aggiungere: 2 Tecnici di Laboratorio/Infermieri e 4 ore di Farmacista.
ST7	La Farmacia in accordo con la Direzione Sanitaria e le U.O. cliniche interessate definiscono le modalità di allestimento per le terapie non programmabili ed urgenti, concordando: le caratteristiche e la formazione del personale preposto (interno o esterno all'UFA), l'accesso alle strutture, le responsabilità.

ST8	L'UFA deve garantire la preparazione delle terapie per i fine settimana e festivi, qualora programmabili e stabili fino al tempo necessario alla somministrazione.
------------	--

B. Expertise:

Gli operatori sanitari coinvolti nel processo di gestione del paziente oncologico devono assicurare specifiche competenze professionali ed una costante formazione (Raccomandazione n°14, ottobre 2012; Provvedimento del 5 agosto 1999 “Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario”).

Cod. st.	Standard
ST9	I Farmacisti ed i Tecnici di Laboratorio/Infermieri in staff all'UFA devono possedere un livello minimo di competenza definito dalla normativa vigente (Linee guida 1999) in termini di sicurezza e dalle Società Scientifiche (SIFO, ISOPP,...) per quanto riguarda la competenza farmaceutica.
ST10	Gli Operatori che eseguono direttamente la preparazione devono essere preferibilmente Tecnici di Laboratorio Biomedico con laurea triennale; in carenza di queste figure professionali possono essere impiegate altre figure professionali (es. Infermieri).
ST11	In collaborazione con l'U.O. incaricata della somministrazione dei medicinali, per la preparazione dei citotossici può essere impiegato anche del personale esterno alla Farmacia, purché debitamente formato secondo un apposito piano di formazione aziendale e che risponda al Farmacista per le attività in delega.

C. Procedure:

La standardizzazione di procedure operative scritte a cui tutti gli operatori devono riferirsi, oltre ad essere un requisito previsto dalla normativa, determina riduzione degli errori di allestimento, garanzia del prodotto finito, sicurezza dell'operatore, definendo inoltre attività e responsabilità che migliorano l'autoconsapevolezza del personale afferente all'UFA.

Cod. st.	Standard
ST12	All'interno dell'UFA devono essere presenti procedure predefinite, che regolino: l'approvvigionamento, la preparazione, la conservazione, il trasporto e la consegna dei farmaci citotossici/oncologici al centro richiedente. Tali procedure devono essere redatte dal Farmacista, condivise con tutto il personale coinvolto, applicate nel tempo e periodicamente revisionate.
ST13	Tutte le procedure/istruzioni operative presenti ed i controlli di qualità sono sotto la responsabilità di un Farmacista operante presso la Farmacia Ospedaliera (NBP FU).

D. Sistema informativo ed informatizzazione:

L'introduzione delle tecnologie informatiche in pratica clinica minimizza i rischi riferiti a tutto il processo di gestione del farmaco antineoplastico riducendo errori di trascrizione/interpretazione, veicolando la prescrizione nella direzione di protocolli standardizzati, determinando una completa tracciabilità del farmaco dall'approvvigionamento, preparazione alla somministrazione.

Cod. st.	Standard
ST14	L'UFA deve essere dotata di un software in grado di gestire informaticamente i dati del paziente (patologia, peso/altezza/superficie corporea), eseguire in maniera automatica e precisa i calcoli relativi a dosaggio/diluizione, gestire scheduling e ciclicità del trattamento, standardizzare i protocolli (con possibilità di personalizzazione documentata).
ST15	Ogni protocollo suscettibile di standardizzazione deve essere codificato ed inserito in un software informatico prescrittivo, con tutti i criteri di applicazione. La prescrizione elettronica assistita deve rispondere a criteri stabiliti dalla normativa ed agli standard PEA.
ST16	I protocolli in uso devono essere disponibili e resi noti a tutti gli operatori interessati.
ST17	La Farmacia deve essere in grado di eseguire report di valutazione che permettano di verificare, nell'unità di tempo: i consumi di farmaco per centro di costo, il numero di dosi consumate per farmaco, l'incidenza dei costi/gruppo farmacologico, numero di pazienti trattati, numero di preparazioni eseguite.

E. Terapie ancillari:

La finalità della terapia sistemica di supporto è quella di prevenire e controllare gli effetti collaterali e le tossicità dovute alle terapie oncologiche, in modo che il paziente le possa meglio tollerare e beneficiare della terapia, contribuendo a migliorare il benessere psico-fisico.

Cod. st.	Standard
ST18	L'UFA può garantire la preparazione delle terapie ancillari/di supporto.
ST19	Le UFA che preparano le terapie ancillari/di supporto devono prevedere per queste preparazioni un numero di operatori sempre presenti con un rapporto rispetto al numero delle preparazioni antitumorali pari a 1:1,5.
ST20	E' necessario avere attiva almeno 1 cappa a flusso laminare dedicata o 1 isolatore.

F. Altre Attività:

Le attività che coinvolgono il Farmacista all'interno di un'UFA sono molteplici, infatti, oltre alla valutazione di tutte le prescrizioni ricevute e preparazioni allestite ed oltre alla vigilanza continua all'interno dell'Unità Centralizzata, esistono numerosi compiti affidati a tale figura professionale, quali:

- 1) Gestione logistica ed amministrativa del magazzino interno all'UFA;
- 2) Standardizzazione/validazione dei protocolli nuovi, in accordo con le U.O. Coinvolte;
- 3) Elaborazione, gestione ed aggiornamento delle procedure;
- 4) Formazione del personale dell'UFA;
- 5) Gestione dell'anagrafica informatica, valutazione farmaceutica e tecnica dei nuovi farmaci introdotti in pratica clinica;

Cod. st.	Standard
ST21	Per la gestione delle attività sopraelencate è necessario un Farmacista dedicato.

- 6) Gestione Registri AIFA.



Il Registro AIFA dei farmaci oncologici, è stato creato con lo scopo di porsi come strumento di gestione informatizzata di tutto il processo relativo alla richiesta, alla dispensazione ed all'analisi dei dati di consumo di farmaci oncologici per i quali l'AIFA ha previsto, tramite una serie di apposite Determinazioni, la registrazione di schede-pazienti e la verifica dell'appropriatezza d'uso e dell'efficacia degli stessi.

Il Registro inoltre permette, qualora utilizzato correttamente, di accedere ai meccanismi di rimborso che AIFA ha stipulato con l'industria farmaceutica al fine di permettere una condivisione del rischio in caso di fallimento del trattamento. Tali accordi possono avvenire con le seguenti modalità: payment by result, cost sharing e risk sharing.

Le attività che coinvolgono il Farmacista Ospedaliero in tale ambito sono quelle di ricezione e verifica dei dati relativi a ciascuna richiesta del medico, compilazione della scheda di dispensazione e gestione delle richieste di rimborso da parte dell'Azienda Ospedaliera rispetto alla spesa sostenuta.

Cod. st.	Standard
ST22	Per la gestione dei Registri AIFA sono necessarie 4 ore/die di un Farmacista.

G. Sperimentazioni cliniche:

Per ciascuna sperimentazione clinica, il cui trattamento in studio deve essere allestito presso l'UFA, le attività che coinvolgono il Farmacista sono:

- coinvolgimento durante la visita di selezione centro da parte dello Sponsor/Promotore;
- coinvolgimento durante la visita di apertura centro;
- gestione del prodotto sperimentale (ricezione, stoccaggio..) ed eventuale terapia ancillare;
- formazione del personale tecnico e farmacista per la manipolazione del prodotto sperimentale secondo quanto previsto dal protocollo, dalle GCP, dalle NBP e sulla base di quanto previsto dall'IB (investigator brochure) o RCP del farmaco;
- collaborazione con il personale medico per la parametrizzazione e l'inserimento di nuovi protocolli sperimentali nel software di gestione oncologici;
- gestione della documentazione;
- collaborazione con Data manager/Monitor durante le visite di monitoraggio/audit.

Qualora l'UFA sia coinvolta nella gestione di farmaci inseriti in protocolli sperimentali è necessario aggiungere agli Standard precedentemente attribuiti alla pratica clinica ulteriori Standard

sottoelencati, oltre che rifarsi a quanto stabilito dalle GCP (Norme di Buona Pratica Clinica) e dalla normativa vigente in merito alla conduzione delle sperimentazioni cliniche.

Cod. st.	Standard
ST23	L'UFA deve garantire l'allestimento delle terapie sperimentali che prevedono l'utilizzo di farmaci onco/ematologici parenterali.
ST24	L'UFA che allestisce terapie sperimentali iniettabili deve prevedere per queste preparazioni la presenza di un Farmacista dedicato con un rapporto rispetto al numero di preparazioni non sperimentali pari a 1:2.
ST25	L'UFA che allestisce le terapie sperimentali iniettabili, provvede alla ricezione, stoccaggio, restituzione/distruzione dei farmaci sperimentali, provvede alla drug accountability deve prevedere la presenza di un Farmacista dedicato con un rapporto rispetto al numero di preparazioni non sperimentali pari a 1:4.
ST26	L'UFA che allestisce le terapie sperimentali iniettabili, provvede alla ricezione, stoccaggio, restituzione/distruzione dei farmaci sperimentali provvede alla drug accountability, partecipa alle riunioni di avvio sperimentazioni, riceve i monitor, partecipa agli audit deve prevedere la presenza di un Farmacista dedicato con un rapporto rispetto al numero di preparazioni non sperimentali pari a 1:5.

H. Preparazioni elastomeriche per la terapia antalgica nel dolore oncologico:

Con la Legge del 15 marzo 2010 n°38 si tutela e si garantisce l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore al paziente con malattia inguaribile, o affetto da patologia cronica dolorosa. Nel paziente oncologico il dolore tende a crescere con l'avanzamento della malattia, l'80% dei pazienti terminali lamenta dolore e per questo motivo il controllo del dolore risulta prioritario per aumentare la qualità della vita di questi pazienti. La Legge 38 stabilisce *l'Obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica.*

Il dolore viene quindi riconosciuto come quinto parametro vitale (gli altri 4 sono temperatura corporea, pressione arteriosa, respiro e polso) e di conseguenza, all'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.

Attività che coinvolge il farmacista. L'infusione continua di miscele antalgiche personalizzate, tramite pompa elastomerica, rappresenta una metodica vantaggiosa ed efficace nella cura del dolore oncologico. L'allestimento di tali miscele è un'attività che necessita di seguire in modo scrupoloso le NBP della F.U. vigente, in modo tale da garantirne criteri di qualità farmaceutica del prodotto finale, in quanto assimilato ad un "galenico magistrale".

Il Farmacista è quindi tenuto ad attenersi a quanto stabilito dalle NBP ponendo inoltre attenzione alle caratteristiche chimico-fisiche della soluzione utilizzata per ricostituire il prodotto, alla stabilità della soluzione allestita ma anche ad adottare procedure condivise a livello Aziendale per la prescrizione, distribuzione, conservazione e somministrazione degli elastomeri.

Secondo la normativa vigente il Medico richiedente deve compilare l'apposito "Modulo di Approvvigionamento sostanze stupefacenti" (che deve essere controfirmato dalla Direzione Sanitaria) prima del ritiro ed il Farmacista deve provvedere alla registrazione nell'apposito "Registro di Entrata-Uscita".

Cod. st.	Standard
ST27	L'UFA può garantire la preparazione di elastomeri per infusione continua della terapia antalgica per il dolore oncologico.
ST28	L'UFA che prepara fino a 3 elastomeri deve prevedere per queste preparazioni la presenza di 1 ora di Farmacista dedicato ed 1 ora di Tecnico di Laboratorio/Infermiere.
ST29	Per ogni incremento di 3 elastomeri/die l'UFA deve prevedere la presenza di 1 ora di Farmacista dedicato ed 1 ora di Tecnico di Laboratorio/Infermiere.
ST30	E' necessario avere attiva almeno 1 cappa a flusso laminare dedicata o 1 isolatore.

Bibliografia

RIFERIMENTI NORMATIVI NAZIONALI E REGIONALI

- Documento di consenso “Prevenzione dei rischi da esposizione a chemioterapici antitumorali” La Medicina del Lavoro 1996; 87(3):194-200;
- Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali - Ispesl 2010;
- “Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario” GU n. 236 del 7 ottobre 1999;
- TESTO UNICO SULLA SALUTE E SULLA SICUREZZA SUL LAVORO – D.Lgs. 81 del 09 aprile 2008 – Rev. Maggio 2014;
- Raccomandazione n°7 – “Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica “– Marzo 2008;
- Raccomandazione n. 12, agosto 2010 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI “LOOK-ALIKE/SOUND-ALIKE”;
- Raccomandazione n°14 del Ministero della Salute “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI Ottobre 2012;
- Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia – FU XII ed;
- Determina Regionale del 7/10/2011 Prot. 26472/DB2005 -, Piano di rientro (DGR 11-1615 del 28/02/2011);
- (D.D. n. 1114 del 30/12/2013) Istituzione di un gruppo di lavoro per l'implementazione ed il monitoraggio della Raccomandazione ministeriale per la sicurezza nella terapia oncologica;
- Con D.D. n. 208 del 2.04.2010 “Indicazioni alle Aziende sanitarie regionali per la gestione del rischio clinico”;
- DGR n. 50-1621 del 28.02.2011 recante “Attuazione del Piano di Rientro. Appropriatelyzza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo”;
- D.D. n. 165 del 1.03.2011 sono state inoltre fornite indicazioni alle ASR sull'appropriatelyzza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo;
- Piano di Attività del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale “Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Delibera Giunta Regionale del 31 marzo 2014, n. 41-7343;
- REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE;
- [Decreto Legislativo n. 200 del 6 Novembre 2007](#) “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”;
- Decreto Ministeriale 8 Maggio 2003 - Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica;
- [Decreto Ministeriale del 15 Luglio 1997](#) “Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona

Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”.

LINEE GUIDA

- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings;
- NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012;
- ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxic – Aprile 2007;
- QuapoS 4 “Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service” – 2008;
- Modelli Organizzativi e Standard di Riferimento per la Centralizzazione delle terapie oncologiche nella regione veneto - Aprile 2012;
- Standard Tecnici SIFO – Galenica Oncologica – Il Pensiero Scientifico Editore - Ottobre 2007;
- Linee Guida SIFO – Terapie antitumorali; aspetti farmaceutici dell’allestimento – IL Pensiero Scientifico Editore 1998;
- Sintesi delle indicazioni per una razionale applicazione delle Linee Guida Ministeriali sulla prevenzione dei rischi occupazionali nella manipolazione dei chemioterapici antitumorali – Med Lav 2001; 92,2:137-148;
- ICH Harmonised Tripartite Guideline - GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1) – June 2006;
- PIC/S Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in Healthcare establishments PE 010-4 marzo 2014 Annex I.