

FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

Principe

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit être entreprise conformément aux principes énoncés dans les Parties I et II du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). La présente annexe aborde, tout particulièrement, certaines de ces pratiques, qui peuvent être spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques.

Note i. La préparation de médicaments radiopharmaceutiques dans les services de pharmacie des établissements de santé, en liaison avec les services de médecine nucléaire, impliquant l'utilisation de générateurs, de trousseaux et de précurseurs qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation délivrée par l'AFMPS, n'est pas concernée par la présente annexe, à moins d'être régie par la réglementation nationale.

Note ii. Conformément aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations, il convient de veiller à ce que toute exposition à des fins médicales s'effectue sous la responsabilité d'un praticien. Une personne compétente en matière de radioprotection du secteur médical doit être disponible lors de toute pratique de médecine nucléaire thérapeutique et diagnostique.

Note iii. La présente annexe s'applique également aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les recherches biomédicales.

Note iv. Le transport de médicaments radiopharmaceutiques est réglementé par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et les exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

Note v. Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables, autres que celles décrites dans la présente annexe, permettant de satisfaire les principes d'assurance qualité. Les autres méthodes doivent faire l'objet d'une validation et fournir un niveau d'assurance qualité au moins équivalent à ceux visés dans la présente annexe.

Introduction

1. La fabrication et la manipulation de médicaments radiopharmaceutiques comportent un risque. Le niveau de risque dépend, en particulier, des types de radiation, de l'énergie des radiations, et de la demi-vie des isotopes radioactifs. Il est indispensable de prêter une attention particulière à la prévention de la contamination croisée, à la rétention des radionucléides (contaminants radioactifs), et à l'élimination des déchets.
2. En raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle de la qualité. En pareil cas, il est essentiel de décrire de manière détaillée et exacte l'intégralité de la procédure de libération, notamment les responsabilités du personnel impliqué et l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance qualité.
3. La présente annexe s'applique aux procédures de fabrication suivies par les fabricants industriels, les centres et instituts nucléaires, ainsi que les centres de tomographie par émission de positons (PET) pour la production et le contrôle de la qualité des types de produits suivants :
 - Médicaments radiopharmaceutiques,
 - Médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons (PET),
 - Précurseurs radioactifs destinés à la production de médicaments

- radiopharmaceutiques,
- Générateurs de radionucléides.

Type de fabrication	Non inclus dans le périmètre des BPF*	BPF - Parties II et I y compris les annexes correspondantes			
Médicaments radiopharmaceutiques Médicaments radiopharmaceutiques PET Précurseurs radioactifs	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	Synthèse chimique	Étapes de purification	Traitement, formulation et distribution	Répartition aseptique ou stérilisation finale
Générateurs de Radionucléides	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	<i>Traitement</i>			

* La cible et le système de transfert du cyclotron à l'enceinte de synthèse peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives.

- Le fabricant de la forme finale des médicaments radiopharmaceutiques décrit et justifie les étapes de fabrication de la substance active et du médicament final, ainsi que la partie (I ou II) des BPF qui s'applique aux étapes de traitement/fabrication concernées.
- La préparation des médicaments radiopharmaceutiques exige de se conformer aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations.
- Les médicaments radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale satisfont aux exigences de stérilité applicables aux médicaments parentéraux et, lorsqu'il y a lieu, aux conditions de travail aseptiques fixées pour la fabrication des médicaments stériles, exposées dans l'annexe 1 du présent guide.
- Les spécifications et les procédures relatives aux essais de contrôle de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques les plus couramment utilisés sont précisées dans la Pharmacopée européenne ou dans l'autorisation de mise sur le marché.

Essais cliniques

- Les médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux destinés à des recherches biomédicales doivent être, en outre, conformes aux principes énoncés dans l'annexe 13 du présent guide.

Assurance qualité

- Il est plus particulièrement important de s'assurer de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques lors de leur fabrication en raison de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et, dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles.
- À l'instar de tous les produits pharmaceutiques, ces médicaments doivent être correctement protégés contre les risques de contamination (croisée ou non). Il faut toutefois protéger également l'environnement et les opérateurs des radiations. Ceci implique qu'il est très important de disposer d'un système d'assurance qualité efficace.
- Il est important que les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération.
- Les principes de qualification et de validation s'appliquent à la fabrication des

médicaments radiopharmaceutiques. Par ailleurs, le recours à une démarche de gestion des risques doit servir à déterminer l'étendue de qualification/validation, en privilégiant une combinaison du Guide des bonnes pratiques de fabrication et des exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

Personnel

13. Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments. Il incombe à la Personne Qualifiée d'assumer l'entière responsabilité de la libération des produits.
14. L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits.
15. Lorsque les installations de production sont partagées avec des instituts de recherche, le personnel de recherche doit avoir reçu une formation appropriée sur les BPF ; de plus, l'assurance qualité doit évaluer et approuver les activités de recherche afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun danger pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques.

Locaux et matériel

Dispositions générales

16. Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux médicaments radiopharmaceutiques.
17. Il convient d'établir et de mettre en œuvre des mesures destinées à prévenir les risques de contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, etc. Des équipements fermés ou totalement isolés sont utilisés lorsque cela est nécessaire. Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts, des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination. L'évaluation des risques doit démontrer que le niveau de propreté de l'environnement proposé convient au type de produit en cours de fabrication.
18. L'accès aux zones de fabrication se fait par un vestiaire réservé au personnel autorisé.
19. Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulière et microbiologique, conformément aux exigences établies lors de la qualification de performance.
20. La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés. Ces activités sont menées par du personnel compétent et les enregistrements doivent être tenus à jour.
21. Des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination radiopharmaceutique dans l'installation. La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces .
22. Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l'absorber, ni libérer des impuretés susceptibles

d'altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique.

23. Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs. Par ailleurs, il conviendra de prendre des mesures adaptées pour protéger les zones d'atmosphère contrôlée contre toute contamination microbienne ou particulaire.
24. Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression.

Production stérile

25. Les médicaments radiopharmaceutiques stériles peuvent être répartis en deux catégories : ceux qui sont fabriqués aseptiquement et ceux qui font l'objet d'une stérilisation terminale. Un niveau de propreté de l'environnement adapté au type d'opération à réaliser est maintenu dans les locaux. S'agissant de la fabrication de produits stériles, les exigences de propreté sont conformes à celles décrites dans l'annexe 1 du présent guide dans la zone de travail où les produits ou les conteneurs peuvent être exposés à l'environnement.
26. Pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, une évaluation des risques peut être effectuée afin de déterminer les différentiels de pression appropriés, le sens de l'écoulement de l'air, et la qualité de l'air.
27. En cas d'utilisation de systèmes fermés et automatisés pour la synthèse chimique, la purification et la répartition aseptique en enceintes blindées (ou « Hot cell»), un environnement de classe C est approprié. Une fois fermées, les enceintes blindées doivent atteindre un haut niveau de propreté de l'air, par filtration de l'air entrant. Les activités aseptiques doivent être réalisées dans une zone de classe A.
28. Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés et les flacons connectés de façon étanche pour recevoir les fluides provenant de l'enceinte de synthèse, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

Documentation

29. L'ensemble des documents relatifs à la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont rédigés, examinés, approuvés et diffusés suivant des procédures écrites.
30. Il convient d'établir par écrit les spécifications des matières premières, de l'étiquetage et des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires essentiels et du médicament radiopharmaceutique fini. Il convient également de prévoir des spécifications pour tout autre élément important intervenant dans le processus de fabrication, comme les auxiliaires de fabrication, les joints et les kits de filtration stérile, qui peuvent avoir une incidence sur la qualité.
31. Des critères d'acceptation sont établis pour les médicaments radiopharmaceutiques, incluant les critères de libération et les spécifications de stabilité (par exemple, l'identification isotopique, l'activité volumique, la pureté et l'activité spécifique).
32. Les registres tenus pour l'utilisation équipements majeurs, pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien doivent faire figurer le nom et le numéro de lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations.
33. Les enregistrements sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans, sauf si un délai de conservation autre est prévu dans la réglementation nationale.

Production

34. Il faut éviter de fabriquer simultanément différents produits radioactifs à un même poste (par exemple dans une même enceinte blindée ou sous un même flux d'air laminaire) afin de minimiser le risque de contamination croisée radioactive ou de substitution.
35. Une attention particulière doit être apportée aux validations, notamment à la validation des systèmes informatisés. La production des lots de validation doit être effectuée avant l'introduction des nouvelles procédures de fabrication. La validation des systèmes informatisés doit être effectuée conformément aux principes énoncés dans l'annexe 11 du présent guide.
36. Les paramètres critiques doivent normalement être identifiés avant ou pendant la validation et les limites de reproductibilité du processus doivent être établies.
37. Les tests d'intégrité des filtres à membranes sont effectués pour les produits remplis aseptiquement en tenant compte des exigences de radioprotection et de maintien de la stérilité du filtre.
38. En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant la fabrication. Les flacons vides et pré-bouchés peuvent être pré-étiquetés en n'apposant qu'une partie des informations, avant filtration et remplissage. Cette procédure ne doit avoir aucune incidence sur la stérilité ou ne doit pas empêcher le contrôle visuel des flacons remplis.

Contrôle de la qualité

39. Certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être distribués et utilisés après évaluation du dossier de lot, même si les contrôles microbiologiques et chimiques ne sont pas encore tous réalisés. La libération des produits radiopharmaceutiques peut être effectuée en deux étapes ou plus, avant et après la réalisation de tous les contrôles analytiques requis :
 - a) Evaluation par une personne désignée des dossiers de lot qui doivent comprendre les conditions de production et les données de contrôles analytiques, avant expédition vers les services hospitaliers.
 - b) Evaluation des données analytiques finales, en s'assurant que tous les écarts par rapport aux procédures normales sont documentés, justifiés et approuvés, avant certification écrite par le QP et utilisation du produit. Quand les résultats des contrôles ne sont pas disponibles avant l'utilisation du produit, la Personne Qualifiée doit certifier la conformité du lot de manière conditionnelle avant son utilisation et doit également le certifier après obtention de tous les résultats des contrôles.
40. La plupart des médicaments radiopharmaceutiques est destinée à être utilisée dans un délai court et la durée de validité au regard de la stabilité radioactive doit être clairement indiquée.
41. Les médicaments radiopharmaceutiques contenant des radionucléides dont la demi-vie est longue doivent faire l'objet de tests visant à démontrer qu'ils satisfont à tous les critères d'acceptation applicables avant d'être libérés et certifiés par le QP.
42. Avant la réalisation des tests, il est possible de stocker des échantillons afin de permettre une décroissance suffisante de la radioactivité. Tous les tests, y compris le test de stérilité, doivent être effectués dès que possible.
43. Il convient d'établir une procédure écrite détaillant l'évaluation des données analytiques et des données de production qui doivent être examinées avant l'expédition du lot.
44. Les produits qui ne répondent pas aux critères d'acceptation doivent être rejetés. Si

le produit est retraité, il convient de suivre des procédures préétablies et le produit fini doit être conforme aux critères d'acceptation avant libération. Les produits finis retournés ne peuvent être retraités et doivent être stockés comme des déchets radioactifs.

45. Une procédure doit aussi décrire les mesures à prendre par le QP si des résultats de contrôle non conformes (hors spécifications) sont obtenus après expédition et avant l'expiration du produit. De tels incidents doivent faire l'objet d'investigations et d'actions correctives appropriées et suivies. Des mesures doivent être prises afin d'éviter la répétition des incidents. Cette activité doit faire l'objet de compte-rendus.
46. Les informations sont transmises, si nécessaire, à la personne responsable du service hospitalier. Dans ce but, un système de traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques doit être mis en place.
47. Un système permettant de vérifier la qualité des matières premières doit être mis en place. L'agrément d'un fournisseur doit comprendre une évaluation qui garantisse que la matière première respecte rigoureusement ses spécifications de qualité. Les matières premières, les articles de conditionnement et les auxiliaires de fabrication indispensables sont achetés auprès de fournisseurs approuvés.

Échantillons de référence et de rétention

48. Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du produit fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.
49. Des échantillons des matières premières, autres que les gaz, les solvants ou l'eau utilisée dans le processus de fabrication, doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée peut être écourtée si la période de stabilité du matériau indiquée dans les spécifications correspondantes est plus courte.
50. D'autres conditions peuvent être définies avec l'accord de l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et des produits fabriqués individuellement ou en petites quantités ou lorsque leur stockage peut éventuellement poser des problèmes particuliers.

Distribution

51. La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable pour les produits radiopharmaceutiques, à condition que le produit ne soit pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée.

Glossaire

Préparation

Manipulation et marquage radioactif de trousse avec un radionucléide élué de générateurs ou avec des précurseurs radioactifs, dans un hôpital. Les trousse, générateurs et précurseurs doivent avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché ou délivrée par l'AFMPS.

Fabrication

Production, contrôle de la qualité, libération et livraison de médicaments radiopharmaceutiques fabriqués à partir de la substance active et des matières premières.

Enceintes blindées (« Hot-Cells »)

Postes de travail blindés destinés à la fabrication et la manipulation de matières radioactives. Les enceintes blindées ne sont pas obligatoirement conçues comme des isolateurs.

Personne qualifiée

Comme indiqué dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE. Les responsabilités de la personne qualifiée sont détaillées dans l'annexe 16 du présent guide.