

5.19. PRÉPARATION EXTEMPORANÉE DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce chapitre général est publié à titre d'information.

1. CHAMP D'APPLICATION ET DÉFINITION

De nombreux produits radiopharmaceutiques sont régulièrement préparés sur site, généralement sous forme de doses destinées à quelques patients en fonction de besoins cliniques spécifiques (produits radiopharmaceutiques préparés extemporanément, PRPE). Considérant que la fabrication des produits radiopharmaceutiques et celle des médicaments expérimentaux sont bien couvertes par les réglementations en vigueur, le présent chapitre général ne couvre que les PRPE et doit être considéré à la lumière de toutes les exigences des autorités nationales compétentes. Les produits radiopharmaceutiques sont des préparations pharmaceutiques. Les dispositions et la terminologie de la monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619) leur sont applicables.

Les PRPE sont préparés conformément à une prescription médicale destinée à un malade donné ou conformément à une monographie de pharmacopée, et sont destinés à être délivrés directement aux patients. Les produits radiopharmaceutiques concernés sont utilisés avant l'expiration spécifiée ; ils comprennent des produits préparés à partir de trousse (trousse enregistrée et trousse non enregistrée) et des préparations non enregistrées contenant des radionucléides pour l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons) ou TEMP (tomographie d'émission monophotonique) ou en vue d'une application thérapeutique.

Aux fins du présent chapitre général, la préparation de produits radiopharmaceutiques est considérée comme un processus impliquant une ou plusieurs des étapes suivantes : achat de matériaux et de produits, production de radionucléides pour le radiomarquage, radiomarquage, modification chimique et/ou purification, formulation, dispensation de la forme pharmaceutique, stérilisation, contrôle analytique, conditionnement, étiquetage et libération. Le prélèvement d'une dose pour application immédiate chez un patient (par exemple à partir d'un récipient multidose) est considéré comme faisant partie de la pratique clinique, et non de la préparation des produits radiopharmaceutiques.

Les PRPE requièrent un cadre approprié pour garantir la qualité souhaitée, ci-après dénommé le système qualité. L'étendue du système qualité dépend des risques pour le patient concerné, comme la contamination microbienne, l'échec des réactions chimiques et ses conséquences, les dysfonctionnements de l'équipement utilisé dans le processus de préparation ou des conditions de conservation inappropriées. L'évaluation des risques vise à déterminer le niveau de risque et le niveau requis d'assurance qualité, pour obtenir une qualité appropriée du produit et assurer la radioprotection. Des exemples de systèmes qualité figurent, par exemple, dans les documents suivants ou dans les révisions ultérieures de ces documents : Guide PE 010 du *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) relatif aux bonnes pratiques pour la préparation de médicaments dans les établissements de santé, *EudraLex Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, lignes directrices de l'*European Association of Nuclear Medicine* (EANM) sur les bonnes pratiques en vigueur en radiopharmacie (cGRPP) pour les préparations à petite échelle de produits radiopharmaceutiques et lignes directrices nationales de l'Autorité compétente. Des directives sur l'évaluation des risques sont disponibles, par exemple, dans le *Guideline ICH Q9 Quality Risk Management*.

Il convient de porter une attention particulière aux aspects suivants :

- qualification du personnel (formation appropriée),
- adéquation des locaux,
- équipements (qualifiés et appropriés à la production et à l'analyse),
- validation des procédures pour toutes les étapes critiques de la production et du contrôle,
- surveillance environnementale,
- documentation appropriée,
- achat des matières et services utilisés pour la préparation,
- méthodes analytiques / contrôle qualité.

Toutes les étapes de la préparation de produits radiopharmaceutiques sont conçues de manière à répondre aux exigences de sûreté radiologique pour le personnel concerné et pour l'environnement, afin d'être conforme aux réglementations nationales ou internationales. Elles prévoient ainsi un blindage approprié et des mesures destinées à éviter et surveiller la contamination radioactive.

2. LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

Les locaux et les équipements concernés sont conçus, construits, entretenus, nettoyés et désinfectés de manière à protéger la qualité des produits, pour assurer un faible niveau de contamination particulaire ou microbienne, et protéger le personnel et l'environnement contre les effets des rayonnements.

Les radiopharmacies sont fréquemment amenées à préparer une grande variété de produits radiopharmaceutiques, souvent en une même session et un même endroit. Les locaux, les équipements et le flux de production sont prévus de manière à minimiser les risques de contamination croisée et de substitution. Les installations et les équipements sont conçus et contrôlés afin de refléter le risque particulier associé à chacune des préparations concernées, en tenant compte du risque de contamination microbienne de la préparation. D'autres considérations sont envisagées en cas de manipulation de matériel biologique.

Une connaissance détaillée des paramètres du processus, de son déroulement, des conditions environnementales et des aspects microbiologiques de la préparation permet d'éviter une possible contamination chimique, radiochimique, radionucléidique ou microbienne. Dans le cas particulier du radiomarquage de cellules sanguines, il convient d'éviter, par une conception et une disposition appropriées des locaux, les mouvements des opérateurs entre la zone de radiomarquage des cellules sanguines et la zone de préparation d'autres produits radiopharmaceutiques du laboratoire. Les matières biologiques dangereuses sont stockées et manipulées séparément des autres substances à usage pharmaceutique, préparations pharmaceutiques ou matières premières.

La radioactivité est mesurée selon les indications du chapitre général 2.2.66. *Détection et mesure de la radioactivité*. Les équipements de mesure sont correctement blindés, en particulier lorsque des niveaux élevés de radioactivité sont manipulés dans des zones adjacentes. Un système est mis en oeuvre pour permettre d'assurer une performance adéquate des équipements, notamment des vérifications quotidiennes et un étalonnage périodique. Tout écart, comme des modifications de l'intervalle de linéarité, de l'étalonnage en énergie et en efficacité, ou des changements inattendus dans les lectures du bruit de fond, est étudié.

3. PROCÉDÉ DE PRÉPARATION

Si un produit enregistré est utilisé dans le processus de préparation, il est conforme aux exigences de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le titulaire de l'AMM est responsable de la conformité du produit enregistré aux exigences dont est assortie l'AMM. La radiopharmacie qui prépare, selon les instructions d'utilisation, des produits radiopharmaceutiques enregistrés assume la responsabilité de la qualité de la préparation et de la manipulation de ces produits radiopharmaceutiques dans ses locaux.

Si les instructions d'utilisation d'un produit radiopharmaceutique enregistré ne sont pas strictement suivies ou si un ou plusieurs composants utilisés pour la préparation ne disposent pas d'une AMM, une évaluation des risques (avec justification et équivalence pharmaceutique, le cas échéant) est effectuée et documentée. Il est de la responsabilité de la radiopharmacie de démontrer que la qualité de la préparation finale est adaptée à l'utilisation prévue.

En ce qui concerne les PRPE, la biocharge des matières premières est en général un facteur important à considérer pour maintenir une faible teneur en endotoxines bactériennes et pour atteindre un niveau élevé d'assurance de stérilité lors des opérations suivantes. Si elles sont destinées à une utilisation ultérieure, les matières premières partiellement utilisées ou dont le conditionnement est ouvert sont correctement signalées (étiquetées) et conservées dans des conditions d'accès restreint. Des durées de conservation sont définies pour les matières premières non entamées, les matières premières entamées et les matières premières dissoutes, en tenant particulièrement compte de l'environnement microbiologique dans les conditions spécifiques de travail. L'utilisation de conditionnements à usage unique est recommandée. Une durée de conservation des ensembles de matières premières est définie après avoir pris en considération la dégradation des ingrédients, la contamination microbienne et la stabilité des matériaux de conditionnement, et en tenant compte de la perméabilité des emballages en matière plastique ou en élastomère. La durée de conservation est indiquée et justifiée par des études de stabilité reflétant le mode d'utilisation.

La surveillance de l'environnement et du personnel pendant la préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques est essentielle pour définir la qualité de la préparation finale, indépendamment de l'origine du matériel utilisé pour la préparation. Des recommandations relatives à la fréquence de surveillance sont disponibles dans les documents tels que le Guide PE 010 du PIC/S ou dans les révisions ultérieures de ce document. Les dérogations à la fréquence recommandée sont justifiées et font l'objet d'une évaluation des risques. Si une préparation stérile doit être obtenue et s'il n'est pas possible de procéder à une filtration terminale stérilisante, toutes les matières premières doivent être stériles. Les

composants des équipements qui, lors du processus de préparation, entrent en contact direct avec la préparation sont stériles et jetables, ou ne sont réutilisés qu'à l'issue d'une procédure validée de nettoyage et de stérilisation.

3-1. PRODUCTION DES RADIONUCLÉIDES

La description du processus de production du radionucléide spécifie les principaux paramètres, comme :

- la matière constituant la cible,
- la réaction nucléaire,
- la configuration du récipient de la matière cible,
- la maintenance du récipient de la matière cible et des lignes de transfert,
- les données d'irradiation, comme l'énergie de faisceau et son intensité,
- les contaminants radionucléidiques caractéristiques pour les conditions choisies (fonction d'excitation),
- le processus de séparation/purification du radionucléide souhaité,

et en évalue tous les effets sur l'efficacité de la production, en termes de qualité et de quantité de radionucléide produit.

Les précurseurs radionucléidiques et les molécules radiomarquées sont conformes aux exigences de la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)* et à celles de leur monographie spécifique, le cas échéant.

3-2. PRÉCURSEURS CHIMIQUES

Les précurseurs chimiques sont généralement obtenus par synthèse chimique. Ils peuvent être combinés ou préalablement introduits avec d'autres substances sous forme d'ensembles préfabriqués destinés aux procédures de radiomarquage et/ou utilisés comme matières premières dans des cassettes ou des trousse.

Les précurseurs chimiques, qu'ils soient sous forme isolée ou compris dans un ensemble de matières premières, présentent un degré de contamination microbienne faible et acceptable, que le produit final fasse ou non l'objet d'une stérilisation terminale ou d'une stérilisation par filtration. Il convient d'envisager la stérilisation s'il existe un risque que les précurseurs chimiques permettent une croissance microbienne.

Les exigences de qualité relatives aux précurseurs chimiques figurent dans les monographies spécifiques concernées. En l'absence de monographie spécifique, la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* s'applique et un programme de contrôle qualité est mis en oeuvre. Il est à noter, cependant, que certaines dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne sont pas applicables aux préparations radiopharmaceutiques et aux précurseurs chimiques. Ces dispositions sont couvertes par la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*.

3-3. RADIOMARQUAGE

L'étape de radiomarquage est la réaction entre le radionucléide et un précurseur chimique. Des matières biologiques, comme des protéines ou des cellules, peuvent également être des substrats de radiomarquage direct.

Le radiomarquage comprend le mélange des matières premières dans des conditions contrôlées de température ou de pression. Après le radiomarquage, des étapes supplémentaires peuvent être appliquées pour éliminer des groupes protecteurs ou pour coupler le composé radiomarké à une autre molécule qui peut être un composant organique ou une structure plus complexe, comme un peptide ou un anticorps.

Les risques sur le rendement du radiomarquage, la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit radiopharmaceutique, associés à la composition chimique et physique de la trousse, ou des composants, ou des matières premières, sont évalués et documentés. La stabilité chimique et physique, et les risques de contamination microbienne sont minutieusement examinés.

L'origine et la qualité des matières premières (contaminants métalliques par exemple), la composition quantitative et qualitative (par exemple concentration, pH, stérilité, osmolarité, viscosité, solubilité, stabilité) et les conditions de production (par exemple utilisation d'un gaz inerte, température, pression) sont à prendre en considération lors du développement de la synthèse. Une attention particulière est également accordée aux possibles produits secondaires de la synthèse. L'automatisation et/ou l'utilisation de cassettes peuvent permettre d'améliorer la fiabilité des procédés de synthèse, de réduire le risque de contamination microbienne et d'augmenter la radioprotection.

Tout nouveau procédé de synthèse, avant son introduction en application clinique, est validé par des contrôles appropriés lors de la préparation (contrôle en cours de production) et par un contrôle rigoureux de la qualité de la préparation finale sur au moins 3 lots. Une fois le procédé validé, les contrôles de routine à effectuer avant l'administration au patient dépendent d'une évaluation des risques basée

sur divers facteurs comme la complexité chimique, les facteurs influant sur l'efficacité du produit et les préoccupations liées à la dose de rayonnement pour le patient, via le contrôle des impuretés radiochimiques et radionucléidiques, par exemple.

3-3-1. Produits radiopharmaceutiques préparés sans étape de purification

Ce type de synthèse se caractérise par la combinaison d'un radionucléide avec un mélange de matières premières. Il s'ensuit une réaction quasi-quantitative du radionucléide avec le précurseur chimique, de sorte que ce processus de préparation extemporanée ne nécessite pas d'étape de purification. Il convient d'éviter les radiosynthèses en système ouvert du fait du risque élevé de contamination microbienne. Tous les composants sont injectés simultanément avec la substance active radiopharmaceutique résultante. L'évaluation des risques à effectuer est axée sur la qualité chimique, radiochimique et microbiologique de toutes les matières premières, y compris le précurseur radionucléidique. En cas d'ajouts multiples, l'évaluation des risques portera également sur les conditions d'addition et de réaction des différentes matières premières, et en particulier sur le flacon de réaction.

3-3-2. Produits radiopharmaceutiques nécessitant une étape de purification

Ce type de synthèse est caractérisé par un seul ajout d'une solution de radionucléide dans un mélange de matières premières ou par des ajouts multiples de différentes matières premières, et nécessite ensuite une purification (voir aussi section 3-5). Une purification efficace du composé radioactif souhaité à partir du mélange réactionnel est nécessaire afin de garantir un faible niveau d'impuretés radionucléidiques, chimiques et/ou radiochimiques. Une séparation physicochimique et chimique des intermédiaires ou du produit final est indispensable pour obtenir un produit radiopharmaceutique répondant aux spécifications de qualité souhaitées. Si possible, le processus de préparation, notamment les étapes critiques de séparation, est surveillé au moyen de détecteurs appropriés et des contrôles tenant compte des aspects liés à la radioprotection sont effectués. L'évaluation des risques à effectuer est axée sur les mêmes points que ceux décrits dans la section 3-3-1, ainsi que sur les conditions de purification, en particulier l'efficacité de la séparation et l'effet des milieux chromatographiques sur la qualité microbiologique ultérieure du produit (teneur en endotoxines).

3-3-3. Radiomarquage cellulaire

La contamination croisée, les infections croisées, les substitutions de sang ou de composants sanguins et l'intégrité et/ou la viabilité des cellules après radiomarquage font l'objet d'une attention particulière lors de l'évaluation des risques liés au radiomarquage cellulaire. Ce type de radiomarquage est examiné plus en détail dans la section 3-14.

3-4. SYSTÈMES AUTOMATISÉS

Certaines des étapes décrites ci-dessus peuvent être automatisées. Un automate (synthétiseur) est généralement composé d'un ensemble de sources d'alimentation, d'actionneurs, de pompes, de dispositifs de chauffage et de capteurs utilisés en combinaison avec un réseau interconnecté de récipients, de flacons de réaction, de tubes, de seringues, de cartouches de phase solide et/ou de systèmes préparatifs de chromatographie liquide. L'automate peut être un appareil du commerce ou être fabriqué à façon. Des produits radiopharmaceutiques différents sont couramment préparés sur un même automate.

Dans le processus de synthèse, l'automate contrôle les paramètres du procédé de manière à produire une solution de produit radiopharmaceutique. Les récipients et le système de purification utilisés avec l'automate peuvent être à usage unique (« cassette radiopharmaceutique ») ou servir à plusieurs cycles de préparation.

Lorsque des cycles de préparation consécutifs sont réalisés, le risque de contamination croisée est pris en considération. Des mesures appropriées sont prises pour éviter une contamination croisée en utilisant des composants ou équipements dédiés, ou en évaluant l'efficacité de leur nettoyage.

Les récipients et les systèmes de purification (comme la colonne d'un système préparatif de chromatographie liquide, par exemple) sont considérés comme faisant partie du synthétiseur.

Les composants électroniques du synthétiseur sont résistants à des niveaux élevés de radiation.

Les composants de l'automate qui entrent en contact avec les matières premières, les solvants et/ou le produit radiopharmaceutique sont chimiquement inertes. Des précautions particulières sont prises en ce qui concerne les composants pouvant se dégrader sous l'influence du rayonnement et entrer en contact avec les matières premières, les solvants et/ou le produit radiopharmaceutique, car ils peuvent libérer des impuretés avec le temps.

Les automates peuvent aussi contrôler la formulation et la dispensation du produit radiopharmaceutique. Ils utilisent généralement des appareils de mesure du volume ou de la masse et des détecteurs de radioactivité afin de mesurer et dispenser les quantités voulues. Pour la dispensation, des tubes à usage unique sont utilisés. Le système de mesure est étalonné.

5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques

2 niveaux de qualification/validation sont exigés pour les automates de synthèse et/ou de dispensation. Le module lui-même est qualifié par le fournisseur et/ou l'utilisateur. Après la qualification de l'automate, il convient de valider le processus de préparation/dispensation extemporanée.

Le contrôle du processus de synthèse du synthétiseur, habituellement effectué par un logiciel, est validé. L'utilisateur du système automatisé dispose de la liste des étapes séquencées utilisées dans la synthèse et d'un historique des modifications dont elles ont fait l'objet. L'accès au logiciel est contrôlé et toute modification apportée au logiciel est contrôlée et documentée. Des conseils quant à l'utilisation de systèmes informatisés se trouvent par exemple dans EudraLex Volume 4, Annexe 11.

Les interventions manuelles ou les ajustements manuels des paramètres (par exemple la commande manuelle des valves) sont documentés et, en cas de résultats situés en dehors de l'intervalle validé, font l'objet d'une enquête pour écart par rapport au processus. La version du logiciel utilisé pour une production est enregistrée dans les paramètres du lot. Lorsque des modifications sont apportées au logiciel, l'ancienne version du logiciel est archivée aussi longtemps que la documentation des lots réalisés avec cette version.

Les systèmes automatisés peuvent nécessiter l'utilisation de cassettes radiopharmaceutiques et autres dispositifs jetables. Ils sont utilisés avec un ensemble de matières premières (précurseurs, solvants, catalyseurs, etc.) qui peuvent être contenus dans la cassette (cassette préremplie) ou fournis séparément (cassette vide).

Les cassettes peuvent être produites par des fabricants du commerce ou être assemblées sur site. Les exigences s'appliquent aux 2 types de cassettes et les informations associées s'adressent aux utilisateurs pour les aider à définir leurs besoins.

Tous les matériaux du système qui entrent en contact avec les réactifs ou le produit présentent une stabilité appropriée au cours du stockage et de l'utilisation. La compatibilité des matériaux, comme les plastiques, avec le processus chimique est évaluée et documentée. Les composants en verre sont au minimum de type I (voir chapitre général 3.2.1. *Réceptacles de verre pour usage pharmaceutique*).

Avant l'administration d'une préparation produite à l'aide de cassettes, une validation montre que la combinaison du système automatisé et des cassettes permet d'obtenir de façon reproductible le produit radiopharmaceutique de la qualité souhaitée.

La qualité des produits chimiques utilisés est conforme aux exigences mentionnées dans la section 3-2.

La cassette permet la synthèse de produits radiopharmaceutiques répondant aux spécifications prévues pendant toute la durée de conservation de la cassette.

La biocharge initiale de la cassette est faible pour permettre de maintenir une faible teneur en endotoxines bactériennes et atteindre un niveau élevé d'assurance de stérilité des produits radiopharmaceutiques ainsi préparés.

La conformité du processus de production est assurée et l'utilisateur confirme la qualité du produit final par des essais analytiques appropriés.

L'utilisateur du système automatisé dispose des informations nécessaires sur les substances chimiques et les processus réactionnels appliqués dans le système, pour pouvoir évaluer les écarts susceptibles de survenir durant la fabrication des produits radiopharmaceutiques. Si la réaction n'est pas optimale ou en cas de dysfonctionnement du système, les rendements peuvent être inférieurs et/ou des dysfonctionnements peuvent apparaître. L'utilisateur dispose d'informations suffisantes sur les dysfonctionnements possibles du système pour permettre de définir des spécifications de libération appropriées.

3-5. PURIFICATION

La séparation du produit est souvent nécessaire, en particulier lorsque des réactions chimiques organiques sont provoquées. Étant donné que l'étape de purification assure la qualité finale du produit radiopharmaceutique, l'efficacité de la séparation doit être soigneusement évaluée en matière de pureté finale radiochimique, radionucléidique et chimique. Une attention particulière est accordée aux solvants résiduels (voir chapitre général 5.4. *Solvants résiduels*). Toutes les procédures de purification sont validées.

Un risque de contamination microbienne est associé à l'utilisation de milieux chromatographiques, en particulier dans le cas des colonnes de chromatographie liquide à usage multiple. L'évaluation des risques est axée sur les procédures de nettoyage/conditionnement et les conditions de conservation des milieux chromatographiques. La biocharge et la teneur en endotoxines bactériennes sont maintenues en dessous des limites appropriées pour permettre la stérilisation dans le cas des formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale.

5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques

Les procédés de radiomarquage de matériaux biologiques comme les cellules sanguines sont développés de sorte que l'étape de purification – une centrifugation, le plus souvent – garantisse une qualité reproductible du produit.

3-6. FORMULATION

Après purification du composé marqué, la molécule radiomarquée est formulée de manière appropriée pour l'administration aux patients.

L'origine et la qualité des excipients et des additifs sont documentées.

Si un ensemble de matières premières préparé en interne est utilisé, l'utilisation de composants sans contamination microbienne (ou à un niveau faible acceptable) est recommandée, que le produit final fasse ou non l'objet d'une stérilisation terminale ou d'une filtration stérilisante.

Dans le cas où différents types de produits radiopharmaceutiques doivent être préparés à partir de trousseaux sur une même période, il convient d'utiliser des flacons de diluant séparés pour prévenir une contamination croisée.

Les produits radiopharmaceutiques sont pour la plupart destinés à être administrés par voie parentérale. A cet égard, les aspects liés au pH, à l'osmolarité, à la viscosité, à la force ionique et à la solubilité sont traités de manière appropriée lors du développement de produits radiopharmaceutiques et d'ensembles de matières premières préparés en interne.

3-7. DISPENSATION

La dispensation est le processus d'aliquotage de la solution de formulation vers les formes pharmaceutiques finales du produit qui seront soumises à libération avant administration médicale (voir section 3-12). Elle comprend la préparation d'un lot composé d'un ou de plusieurs flacons ou seringues de produit final. Afin de maintenir la biocharge à un niveau aussi faible que possible, les composants utilisés dans le processus de dispensation sont stériles. En l'absence de composants stériles disponibles, les composants sont stérilisés au moyen d'un procédé validé. Si des composants sont réutilisés, l'absence d'une contamination croisée d'un produit à un autre produit est garantie par une procédure de nettoyage validée.

3-8. STÉRILISATION

Les produits radiopharmaceutiques destinés à une administration parentérale sont stériles. Une stérilisation terminale fournit le plus haut niveau d'assurance de la stérilité d'un produit. Dans la plupart des cas, le produit ne peut être soumis qu'à des étapes de filtration stérilisante, voire à aucune stérilisation (radiomarquage de cellules autologues, par exemple). Ces produits doivent être considérés comme aseptiques. Les méthodes de stérilisation qui peuvent être utilisées sont décrites dans le chapitre général 5.1.1. *Méthodes de préparation des produits stériles.*

Les manipulations aseptiques se déroulent dans un environnement de classe A (zone de classe A).

La classe de l'environnement immédiat dépendra du système de confinement utilisé, du risque de contamination pour la préparation, de la durée de conservation de la préparation et du nombre d'unités préparées pendant un cycle de préparation. Un environnement immédiat avec une atmosphère de classe C pour les postes de travail ouverts ou un environnement immédiat de classe D pour les isolateurs sont généralement acceptables.

La complexité de l'opération et la durée de conservation déterminent les mesures à prendre pour assurer la stérilité du produit, par exemple :

- en cas d'opérations simples dans un système clos nécessitant peu de manipulations (par exemple, préparation de produits radiopharmaceutiques à partir de trousseaux et de générateurs enregistrés), l'atmosphère de classe appropriée pourra ne concerner que le seul environnement immédiat du poste de travail, si des mesures supplémentaires (concernant la laminarité du flux, par exemple) sont en place ; à cet égard, une évaluation des risques est cruciale ;
- les opérations complexes (par exemple, préparation en système ouvert ou remplissage des flacons après filtration stérilisante, préparation aseptique, marquage de cellules autologues) peuvent nécessiter l'application de mesures supplémentaires sur l'environnement immédiat d'un poste de travail ouvert pour garantir l'obtention d'un produit stérile.

Des procédures de dispensation en système clos sont, si possible, utilisées comme alternative à un remplissage en système ouvert, surtout pour les très petits lots ou les préparations destinées à un patient particulier. L'ensemble de dispensation (filtre stérilisant, aiguilles, tubes et flacons) utilisé dans les opérations de dispensation aseptique en système clos est stérile. Ceci peut être réalisé en stérilisant l'ensemble de dispensation ou en utilisant des composants stériles. Ces composants stériles sont assemblés et connectés dans une zone avec alimentation d'air de classe A située dans une pièce avec une atmosphère de classe C. Le processus de dispensation aseptique en système clos peut être réalisé dans une pièce avec une atmosphère au minimum de classe C.

5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques

Une surveillance des particules et de la contamination microbienne dans les zones critiques avec alimentation en air de classe A et dans leur environnement immédiat est régulièrement effectuée. En cas de stérilisation de la préparation par filtration stérilisante, l'intégrité du filtre est contrôlée avant l'administration de la préparation au patient. Pour chaque type de préparation, il convient de valider le contrôle de l'intégrité du filtre, par exemple par détermination du point de bulle.

Les préparations qui contiennent un radionucléide de période inférieure à 10 min sont exemptées du contrôle d'intégrité du filtre avant la libération du produit.

Dans le cas où l'administration se fait en ligne directe de l'équipement vers le patient, le filtre utilisé est adapté à une utilisation directe chez l'homme.

La compatibilité de la membrane filtrante et du boîtier avec la solution de produit est vérifiée de manière expérimentale en utilisant les spécifications du fournisseur. Dans certains cas, il n'est pas possible de trouver des filtres certifiés acceptables pour certains usages (produits radiopharmaceutiques hydrophobes, par exemple). Il est alors nécessaire de contrôler les filtres en vérifiant la teneur en endotoxines bactériennes, l'efficacité et le bilan de récupération du produit.

3-9. CONTRÔLE ANALYTIQUE

Tous les systèmes d'analyse sont qualifiés et toutes les méthodes sont validées selon les normes reconnues (par exemple, le Guideline ICH Q2 *Validation of Analytic Procedures: Text and Methodology*). Dans la mesure du possible, les essais de contrôle qualité sont effectués par une personne autre que celle ayant préparé le produit radiopharmaceutique.

3-9-1. Matières premières

Chaque matière première utilisée pour la préparation extemporanée est conforme à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et à sa monographie spécifique, le cas échéant.

En ce qui concerne les matières premières qui ne sont pas présentes dans le produit radiopharmaceutique (par exemple, les réactifs éliminés par purification, les catalyseurs, les solvants, les cartouches), les spécifications sont vérifiées par l'évaluation du certificat d'analyse fourni par le fabricant, éventuellement complétée par des essais spécifiques. En cas d'impossibilité technique – par exemple, lors de l'utilisation de cassettes préremplies obtenues dans le commerce –, les essais peuvent ne pas être effectués, sous réserve que cette dispense soit soutenue par une évaluation des risques. Les spécifications sont adaptées au niveau de pureté chimique et microbiologique nécessaire à l'assurance d'une qualité appropriée pour l'usage prévu lors de la radiosynthèse.

L'identité des excipients présents dans la formulation finale est vérifiée par une méthode d'analyse appropriée, sauf s'ils sont enregistrés. Les spécifications sont adaptées au niveau de pureté requis pour assurer une qualité appropriée pour un composant d'un produit pharmaceutique pour préparation injectable, en particulier la biocharge et la teneur en endotoxines bactériennes.

Certains radionucléides ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse systématique avant d'être utilisés dans le processus de radiosynthèse. Leur aptitude à l'usage prévu sera établie chaque fois qu'un nouveau lot de la matière cible est utilisé ou en cas de modification du processus de préparation du radionucléide.

En ce qui concerne les précurseurs chimiques, (i) l'identité est vérifiée par une méthode appropriée, (ii) la compatibilité avec la radiosynthèse est vérifiée en effectuant la radiosynthèse complète d'un produit radiopharmaceutique final qui soit conforme à toutes ses spécifications (test de la synthèse) et (iii) les spécifications sont vérifiées par l'évaluation du certificat d'analyse fourni par le fabricant, éventuellement complétée par des essais spécifiques.

3-9-2. Produits radiopharmaceutiques

Chaque produit radiopharmaceutique préparé extemporanément est conforme à la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)* et, le cas échéant, à sa monographie spécifique. Par ailleurs, les autres monographies générales et textes généraux applicables, notamment *Préparations pharmaceutiques (2619)*, 5.1.1. *Méthodes de préparation des produits stériles* et 5.4. *Solvants résiduels* s'appliquent également.

En l'absence d'une monographie spécifique, ou d'un résumé autorisé des caractéristiques du produit, les spécifications et les méthodes d'essai correspondantes doivent être établies pour chaque produit radiopharmaceutique. Le tableau 5.19.-1 fournit des exemples de paramètres et méthodes analytiques appropriés. Les détails concernant les mesures dans les méthodes d'essai figurent dans le chapitre 2.2.66. *Détection et mesure de la radioactivité*. Pour chaque essai prévu, il convient d'indiquer si le résultat doit être disponible avant la libération du produit radiopharmaceutique pour administration. Il convient de justifier tout report d'un essai à un moment ultérieur à la libération pour administration et d'établir une durée maximale de report de l'essai.

5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiquesTableau 5.19.-1. – *Exemples de paramètres et méthodes analytiques pour la libération d'un produit radiopharmaceutique préparé extemporanément*

Essai ou paramètre	Équipement et/ou méthode
Caractères, aspect	Examen visuel
Identité du radionucléide	Détermination de la période, spectrométrie alpha, spectrométrie bêta, spectrométrie gamma
Identité radiochimique	Chromatographie liquide, chromatographie sur couche mince
Pureté radiochimique	Chromatographie liquide, chromatographie sur couche mince
Pureté chimique	Chromatographie liquide, chromatographie sur couche mince
Pureté radionucléidique	Détermination de la période, spectrométrie gamma, spectrométrie alpha, spectrométrie bêta
Solvants résiduels	Chromatographie en phase gazeuse
Paramètres pharmaceutiques ou physiologiques	pH, osmolalité
Paramètres microbiologiques	Endotoxines bactériennes, stérilité
Concentration, teneur en radioactivité	Chambre à ionisation
Radioactivité spécifique	Chromatographie liquide, chambre à ionisation
Pureté énantiomérique	Chromatographie chirale

3-10. CONDITIONNEMENT

Le matériau de conditionnement primaire est compatible avec la préparation.

3-11. ÉTIQUETAGE

Si un produit radiopharmaceutique est préparé et utilisé sur un même site, l'étiquetage de l'emballage primaire du produit radiopharmaceutique indique l'identité et assure la traçabilité. Il est conforme aux réglementations nationales et européennes applicables en la matière.

En général, l'étiquette indique :

- le nom et/ou la référence de la préparation/de la substance active,
- une référence claire de la préparation (numéro de lot ou date de préparation),
- le cas échéant, un numéro de série par unité distribuée (en cas de répartition en plusieurs unités),
- le pictogramme international signalant la présence de radiations (trisecteur).

Le cas échéant, l'étiquetage du conteneur blindé précise la référence du patient (numéro d'identification ou nom).

Pour les préparations liquides ou gazeuses, l'étiquette apposée sur le conteneur blindé indique la radioactivité totale dans le récipient, ou la concentration radioactive par millilitre à une date donnée avec l'heure de mesure, et le volume de liquide dans le récipient.

Pour les préparations solides (comme les capsules), la radioactivité totale est indiquée à une date donnée avec, si nécessaire, l'heure de mesure.

Dans certains cas, l'étiquetage peut être adapté si, en raison de la période extrêmement courte du produit (moins de 10 min), la préparation est utilisée avant que l'ensemble des informations ne soit disponible.

De plus, l'étiquette présente sur le conteneur blindé ou sur l'emballage externe indique :

- le cas échéant, le nom des excipients,
- le nom du fabricant (site où la préparation a été réalisée),
- la voie d'administration,
- la durée de conservation ou la date de péremption,
- le cas échéant, les conditions particulières de conservation.

3-12. LIBÉRATION

La décision de libérer un produit radiopharmaceutique approprié pour l'administration dépend de la conformité des résultats analytiques aux spécifications et des données du processus liées à sa préparation, notamment les contrôles et la surveillance (particulaires, microbiens, environnementaux, par exemple) effectués en cours de processus. Toutefois, en raison de la brève durée de vie des produits

radiopharmaceutiques, tous les paramètres de qualité de la préparation ne sont pas nécessairement connus au moment de la libération pour administration. La liste des essais analytiques à effectuer avant la libération pour administration est établie selon les prescriptions de la section 3-9-2. La libération pour administration suit une procédure écrite indiquant l'ensemble des données pertinentes exigées (préparation, contrôle qualité, évaluation des écarts, etc.). Cette procédure est basée sur une évaluation des risques. L'examen rétrospectif des résultats d'analyse est acceptable dans les cas où il est techniquement impossible d'obtenir les résultats des essais avant l'administration du produit radiopharmaceutique. Il est basé sur une évaluation des risques. L'examen rétrospectif et la libération de la préparation avant administration par la personne responsable sont confirmés par écrit dans la documentation du lot.

Si des résultats d'essais non satisfaisants sont obtenus après libération de la préparation, une procédure écrite décrit également les mesures à prendre par la personne responsable (rappel de la préparation ou informations des utilisateurs, selon le moment de la découverte).

L'examen final et la libération finale de la préparation par la personne responsable sont confirmés par écrit dans la documentation du lot.

3-13. CONSERVATION D'ÉCHANTILLONS

Dans le cas de préparations ne disposant pas d'AMM, des échantillons sont conservés pour une durée de 1 mois après la fin de tous les essais ou 1 mois après l'expiration de la préparation, en choisissant la période finissant le plus tard. En cas de remplissage d'un seul flacon, il est possible que des échantillons ne soient pas disponibles ; il convient de bien en tenir compte dans l'évaluation des risques correspondante. Quand cela est techniquement possible, la même approche s'applique aux précurseurs chimiques et aux matières premières. La conservation d'échantillons n'est pas nécessaire pour la préparation de cellules sanguines radiomarquées.

3-14. PRÉPARATION DE CELLULES SANGUINES RADIOMARQUÉES

Pendant la manipulation et le radiomarcage des cellules, il est nécessaire de maintenir la viabilité des cellules et la stérilité. La protection de l'opérateur est d'une importance primordiale et toute exposition de l'opérateur à des dangers biologiques et aux rayonnements est à éviter.

3-14-1. Prélèvement de cellules sanguines et de composants cellulaires pour radiomarcage et réinjection chez le donneur/patient d'origine

Les cellules sanguines et les composants cellulaires sont prélevés de manière à préserver leur fonction (utilisation d'une aiguille de gros calibre, utilisation d'une seringue enduite d'un anticoagulant approprié, prévention d'une centrifugation excessive). Les récipients sont étiquetés de manière appropriée, en renseignant des informations sur le patient afin d'éviter toute confusion. Les exigences de qualité pour toutes les substances utilisées pour la séparation des cellules sont indiquées dans les monographies spécifiques concernées, si disponibles. La monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) s'applique, qu'il existe une monographie spécifique ou non. Des précautions supplémentaires peuvent être nécessaires si l'utilisation de cellules hétérologues est exigée, selon les indications des règlements applicables.

Une centrifugeuse, conçue de manière à garantir le confinement en cas de déversement et/ou de rupture (couvercle de confinement) est requise pour la séparation des composants cellulaires du sang. L'équipement utilisé pour le marquage des cellules n'est utilisé que pour une procédure (un patient) à la fois et il est préférable d'utiliser des ustensiles à usage unique. Les traitements d'échantillons provenant de patients différents sont séparés dans le temps et un processus de nettoyage/désinfection des ustensiles et des équipements garantissant la destruction des agents pathogènes et des virus transmissibles par le sang est effectué entre 2 traitements.

3-14-2. Radiomarcage des cellules

Des précautions sont prises pour empêcher toute contamination croisée, infection croisée ou substitution de sang, ou introduction d'une contamination microbienne. Les conditions de radiomarcage n'altèrent ni l'intégrité ni la viabilité des cellules. Du fait de l'impossibilité de procéder à une stérilisation terminale, le radiomarcage de cellules est considéré comme une préparation aseptique (voir section 3-8).

3-14-3. Contrôle qualité

L'identification, le calcul du rendement du marquage et l'absence d'agrégation ou d'agglutination des cellules sont évalués afin de vérifier que les cellules radiomarquées sont appropriées avant la libération et la réinjection/administration. Un essai de viabilité/intégrité cellulaire est effectué à intervalles réguliers.

La validation de la préparation de cellules sanguines radiomarquées comprend des essais de viabilité cellulaire, de morphologie ou de fonction, selon le type de cellule. Toute modification apportée à la procédure de préparation de cellules radiomarquées est validée.

GLOSSAIRE

Automate de synthèse et/ou de dispensation. Dispositif électromécanique effectuant automatiquement, sous le contrôle d'un logiciel, une séquence d'opérations nécessaires pour le radiomarquage, la purification, la formulation, la dispensation et/ou la stérilisation d'un produit radiopharmaceutique.

Cassette. Réseau préassemblé de récipients, de valves et de seringues (avec ou sans l'ensemble de matières premières) destiné à être monté sur un module de synthèse afin de préparer le PRPE.

Dispensation en système clos. Méthode de dispensation dans laquelle la solution à dispenser après filtration stérilisante n'est pas en contact direct avec l'environnement et aucune connexion aseptique n'est effectuée dans le système au-delà du filtre de stérilisation pendant le processus de dispensation.

Ensemble de matières premières. Ensemble de réactifs, de solvants et de précurseurs, dans leurs formes applicables au PRPE. Une forme applicable est, le plus souvent, une quantité pesée d'un solide ou un échantillon volumétrique de solution appropriée. Solides et liquides sont souvent dispensés en système clos pour stockage avant emploi. Les ensembles de matières premières peuvent être soit achetés dans le commerce, soit préparés sur site (à partir de produits chimiques et de matériaux de conditionnement synthétisés sur place ou achetés à l'extérieur).

Matière première. Substance utilisée pour la préparation d'un médicament. Les générateurs, les produits chimiques utilisés pour la synthèse, les résines échangeuses d'ions, le conditionnement primaire et les consommables sont considérés comme des matières premières.

Personne responsable. Personne désignée comme responsable de la libération d'un produit radiopharmaceutique, selon les exigences prévues par la législation nationale.

Radiosynthèse en système clos. Méthode par laquelle une solution n'est, à aucun moment du processus de radiosynthèse, exposé directement à l'environnement, mais est contenu dans le système de synthèse (par exemple, une cassette).

Radiosynthèse ou dispensation en système ouvert. Méthode dans laquelle, à un moment ou un autre du processus, une solution est directement exposée à l'environnement (*NOTE* : pour la dispensation, le contact avec l'environnement via un système de filtration d'air stérilisant n'est pas considéré comme une exposition directe).