



Directive L-10-06

## **Exigences relatives à la préparation de produits radiopharmaceutiques**

### **1. But, domaine d'application**

La présente directive fixe les exigences relatives à la préparation de produits radiopharmaceutiques provenant de kits de marquage autorisés ainsi que de radionucléides ou générateurs de radionucléides autorisés. Elle décrit les règles s'appliquant au travail en conditions aseptiques, à la qualification du personnel, à l'environnement de travail et à l'assurance-qualité. La manipulation (p. ex., le remplissage de seringues) et l'application de produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi ne sont pas considérées comme des préparations au sens de la présente directive mais les exigences figurant dans l'information professionnelle du produit concerné s'appliquent aussi à cette fin.

### **2. Délimitation du champ d'application**

La présente directive précise les exigences relatives aux préparations destinées à un usage interne concernant :

- les produits radiopharmaceutiques diagnostiques (cf. 2.1) ;
- les produits radiopharmaceutiques thérapeutiques (cf. 2.2).

La présente directive ne traite ni de la préparation de produits destinés à être transmis à l'extérieur (but commercial, préparation dans une radiopharmacie centrale), ni de la fabrication de produits radiopharmaceutiques. En cas d'utilisation de composants non autorisés ou de divergence par rapport à l'information professionnelle lors du marquage ou du contrôle de qualité, l'activité est alors considérée comme fabrication et doit être assortie d'une autorisation d'exploitation pharmaceutique délivrée par Swissmedic ou par le pharmacien cantonal. L'information professionnelle spécifique à la Suisse constitue l'unique base valable pour la préparation. Ce n'est pas le cas pour les produits autorisés à l'étranger, l'information professionnelle spécifique au pays faisant alors office de référence. Des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès de l'OFSP, de Swissmedic ou des pharmaciens cantonaux.

#### **2.1. Préparation de produits radiopharmaceutiques diagnostiques**

La préparation de produits radiopharmaceutiques ainsi que leur contrôle de qualité doivent s'effectuer selon l'information professionnelle correspondante. Les exigences générales sont réglées dans l'art. 47 OraP [1] ainsi que dans les art. 63 et 64 de l'ordonnance sur l'utilisation des matières radioactives [2]. La présente directive tient compte des recommandations de l'EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) relatives aux bonnes pratiques en radiopharmacie [3].

##### **2.1.1. Exigences relatives au personnel, formation**

La préparation et le contrôle de qualité doivent être effectués par des personnes ayant été formées au travail en conditions aseptiques avec des sources radioactives non scellées et à la réalisation des contrôles de qualité. Une attestation de formation doit être établie.

##### **2.1.2. Règles relatives au travail en conditions aseptiques**

Le travail en conditions aseptiques requiert le port de vêtements de laboratoire à manches longues et de gants stériles ou désinfectés ainsi que l'utilisation de flacons, de seringues, d'aiguilles et de diluants stériles ; une bonne planification du travail est également nécessaire. En outre, les postes de travail aseptiques doivent être désinfectés avant le début du travail.



Une personne maîtrisant les techniques de travail en conditions aseptiques est désignée par le titulaire de l'autorisation pour valider le processus aseptique. Le nouveau personnel doit être qualifié à l'aide de tests de simulation de remplissage (*media fills*) aseptique, et les qualifications de l'ensemble du personnel doivent être revalidées tous les ans. Les résultats doivent être consignés dans un procès-verbal.

### **2.1.3. Exigences relatives à l'environnement**

La préparation doit avoir lieu dans un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II ou III muni d'un filtre à air HEPA de classe A (Bonnes pratiques de fabrication selon [4]). Le PSM doit se trouver dans un local où un nettoyage et un contrôle réguliers assurent un niveau élevé de propreté et d'ordre. De plus, l'accès au local doit être autorisé uniquement au personnel maîtrisant le travail en conditions aseptiques (ou sous sa surveillance).

#### **2.1.4. Contrôles de qualité**

- Chaque produit radiopharmaceutique doit faire l'objet d'instructions relatives à la préparation et au contrôle de qualité. Ces instructions comprennent l'information professionnelle autorisée et, éventuellement, des instructions supplémentaires internes à l'entreprise.
- Le contrôle de qualité doit être effectué conformément à l'information professionnelle ou à la Pharmacopée [5]. Les entreprises disposant d'une autorisation pour la fabrication de produits radiopharmaceutiques, délivrée par Swissmedic ou l'autorité cantonale, peuvent diverger par rapport à l'information professionnelle si la divergence en question a été validée et qu'elle correspond à un niveau au moins équivalent.
- Il faut définir un système d'assurance-qualité et désigner les personnes responsables de la qualité des produits radiopharmaceutiques. Celles-ci sont chargées de contrôler le processus de marquage et de libérer le produit en vue de l'application prévue.
- La libération de chaque préparation est fondée sur le procès-verbal de ladite préparation, avec le résultat du contrôle de qualité afférent.

## **2.2. Préparation de produits radiopharmaceutiques thérapeutiques**

### **2.2.1. Exigences relatives au personnel, formation**

Outre la formation du personnel visée au point 2.1.1, la préparation et le contrôle de qualité requièrent une formation et à une surveillance par un responsable technique<sup>1</sup>. Celui-ci règle les procédures de la préparation et de l'assurance-qualité et il est responsable de la qualité du produit final. Après avoir dispensé la formation, il ne doit pas nécessairement se trouver sur place, mais il doit pouvoir être contacté en cas de besoin et apporter son concours en temps utile.

### **2.2.2. Règles relatives au travail en conditions aseptiques**

Les règles relatives au travail en conditions aseptiques sont les mêmes que sous le point 2.1.2

### **2.2.3. Exigences relatives à l'environnement de travail**

Les exigences relatives à l'environnement de travail sont les mêmes que sous le point 2.1.3

### **2.2.4. Contrôles de qualité**

Les exigences relatives à l'assurance-qualité sont les mêmes que sous le point 2.1.4.

---

<sup>1</sup> Selon l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1), le responsable technique doit être titulaire d'un certificat de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) et avoir l'expérience requise (art. 5, al. 4, let. d, AOMéd).



### 3. Postes de sécurité microbiologiques

#### **Poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II selon EN 12469:2000 [6] :**

Poste de sécurité muni d'une ouverture frontale par laquelle il est possible d'effectuer des manipulations à l'intérieur du poste, construit de façon à protéger l'opérateur. Le risque de contamination du produit et de contamination croisée est faible et la fuite de contaminants particuliers aéroportés générés à l'intérieur du poste est contrôlée grâce à un flux d'air dirigé vers l'intérieur et convenablement filtré et à une filtration de l'air rejeté.

#### **Poste de sécurité microbiologique de type III selon EN 12469:2000 [6] :**

Poste de sécurité où la zone de travail est totalement fermée et dans laquelle l'opérateur est séparé de ses manipulations par une barrière physique (p. ex. par des gants fixés mécaniquement au poste). L'alimentation en air filtré est continue et l'air rejeté est traité pour éviter toute dissémination de microorganismes.

#### **3.1. Assurance-qualité du poste de sécurité microbiologique**

Un test de réception doit être effectué avant la première mise en service du PSM afin de déterminer si les exigences minimales ci-après sont respectées. Par la suite, un contrôle d'état du PSM doit être effectué au moins une fois par année. Les mesures relevées lors de tous les contrôles doivent être documentées de manière précise.

##### **3.1.1. Poste de sécurité microbiologique de type II ou III**

Le test de réception et les contrôles d'état portent au minimum sur les points suivants :

- i) fonctionnement général selon les spécifications du fabricant (notamment alarme, contrôle des fonctions) ;
- ii) a) PSM II : visualisation du flux d'air entrant et mesure des vitesses des flux d'air entrant et descendant selon EN 12469:2000 [6] ;  
b) PSM III : visualisation du flux d'air entrant par l'ouverture réservée aux gants et mesure des vitesses des flux d'air entrant par cette ouverture et par le filtre d'entrée selon EN 12469:2000 [6] ;
- iii) tests d'intégrité des filtres HEPA selon ISO 14644-3 [7] ;
- iv) vérification de la classification du PSM en état de veille (classe A) selon l'annexe 1 des *Guidelines of Good Manufacturing Practice* de l'UE [6] et ISO 14644-1 [7].

##### **3.1.2 Assurance-qualité de la contamination microbiologique dans le PSM**

Au minimum une fois par an, il convient de contrôler la contamination microbiologique dans l'air de chaque PSM de type II et III pendant son exploitation (à la fin d'une phase de travail, mais avant la désinfection). Les mêmes tests doivent être menés avant la mise en service du PSM ; dans ce cas, il faut veiller à ce qu'ils aient lieu au moins une heure après la désinfection du PSM. Durant cette heure, le PSM doit être en mode d'exploitation. Les valeurs limites relatives à la contamination microbiologique pour l'air de classe A selon le tableau 1 doivent être respectées.

#### **3.2 Méthode de contrôle de la contamination microbiologique**

Pour contrôler la contamination microbiologique de l'air, il faut appliquer soit la méthode de la sédimentation active (colonne 2 du tableau 1), soit celle de la sédimentation passive (colonne 3 du tableau 1). Les autres tests sont à effectuer avec les méthodes indiquées dans les colonnes 4 et 5. Les résultats des contrôles doivent être documentés de manière précise. Les contrôles doivent être effectués immédiatement après une préparation.



Classe	Valeurs limites recommandées pour la contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air UFC*/m <sup>3</sup>	Plaques de sédimentation (diamètre de 90 mm) UFC/4 heures (b)	Plaques de contact (diamètre de 55 mm) UFC/plaque	Empreinte de gant 5 doigts UFC/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

UFC\* : unité formant une colonie

**Tableau 1** : Valeurs limites en mode d'exploitation pour la contamination microbiologique selon l'annexe 1 des *Guidelines of Good Manufacturing Practice* de l'UE [4].

(a) Il s'agit ici de valeurs moyennes.

(b) Des plaques de sédimentation isolées peuvent être exposées durant moins de 4 heures.

#### 4. Références

- [1] Ordonnance sur la radioprotection (ORaP, RS 814.501) du 26 avril 2017 (Etat le 1er janvier 2018).
- [2] Ordonnance du DFI sur l'utilisation des matières radioactives (OUMR, RS 814.554) du 26 avril 2017 (Etat le 1er janvier 2018).
- [3] Guidelines on current Good Radiopharmacy Practice in the Production of Radiopharmaceuticals, version 2 de mars 2007; European Association of Nuclear Medicine.
- [4] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice; Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (25-11-2008), [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf).
- [5] Monographies de la Pharmacopée européenne.
- [6] EN 12469:2000, Biotechnologie – Critères de performance pour les postes de sécurité microbiologiques.
- [7] ISO 14644, Cleanrooms and associated controlled environments, Parts 1 and 3.