



Rapport final de l'OFSP : Préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques en kit marqués au ^{99m}Tc

Contenu

1.	Introduction.....	2
1.1.	Contexte.....	2
1.2.	But de l'audit.....	2
1.3.	Déroulement et contenu de l'audit.....	2
1.4.	Structure du rapport.....	2
2.	Utilisation et contrôle de qualité du générateur de ^{99m}Tc	2
3.	Gestion des kits, préparation et contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques finaux.....	3
4.	Maintenance des appareils de mesure.....	4
5.	Poste de travail et conditions de travail aseptiques.....	4
6.	Résultats des audits.....	5
6.1.	Utilisation et contrôles de qualités du générateur de ^{99m}Tc	5
6.2.	Gestion des kits, préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques.....	6
6.3.	Maintenance des appareils de mesure.....	8
6.4.	Poste de travail et conditions aseptiques.....	10
7.	Analyse des résultats et mesures planifiées.....	12
7.1.	Utilisation et contrôles de qualités du générateur de ^{99m}Tc	12
7.2.	Gestion des kits, préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques.....	13
7.3.	Maintenance des appareils de mesure.....	13
7.4.	Poste de travail et conditions aseptiques.....	14
8.	Conclusions.....	14
9.	Documentation.....	15

1. Introduction

1.1. Contexte

Dans la révision du 1^{er} janvier 2008 de l'Ordonnance sur la radioprotection (ORaP [1]), les bases légales concernant les exigences relatives aux conditions de préparation aseptiques des produits radiopharmaceutiques en kit ont été introduites (art 31a, par. 1) ; celles-ci s'appuient sur la directive cGRPP de mars 2007 de l'EANM [2]. La mise en œuvre de ces exigences était assortie d'un délai de quatre ans. La directive L-10-06 « Exigences relatives à la préparation de produits radiopharmaceutiques » [3] a ensuite été publiée afin de préciser les mesures techniques et opérationnelles devant être mises en place afin de répondre à ces exigences.

1.2. But de l'audit

En 2014-2015, l'OFSP a mené une campagne d'audits sur la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques en kit marqués au technétium-99m (Tc-99m ou ^{99m}Tc). L'objet de cette campagne d'audits était de réaliser une enquête afin d'obtenir une vision d'ensemble de la situation actuelle des centres de médecine nucléaire en Suisse préparant ces produits radiopharmaceutiques et de contrôler le respect des prescriptions légales, tant en termes de radioprotection qu'en termes de préparation en conditions aseptiques. L'identification des domaines dans lesquels des divergences entre prescriptions légales et pratiques courantes existaient devait mettre en lumière les points d'amélioration et le cas échéant, la nécessité d'initier des discussions entre les différents milieux intéressés afin de garantir une qualité des soins apportés au patient ainsi qu'une radioprotection pour le patient et le personnel optimales dans le respect de la législation en vigueur.

1.3. Déroulement et contenu de l'audit

Les audits ont eu lieu avec la collaboration des personnes responsables de la radioprotection (expert en radioprotection) et de la préparation des produits radiopharmaceutiques (techniciens en radiologie médicale avec spécialisation en médecine nucléaire). Le médecin nucléariste responsable pour l'application à l'homme était également parfois présent. L'audit a compris en tout 27 questions se rapportant aux thèmes suivants (les chapitres 2 à 5 de ce document détaillent les points abordés) :

- utilisation et contrôle de qualité du générateur de ^{99m}Tc ;
- gestion des kits, préparation et contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques finaux ;
- maintenance des appareils de mesure ;
- poste de travail et conditions de travail aseptiques.

A ce jour, les 51 centres de médecine nucléaire préparant ces produits en Suisse ont été audités. Suite à l'audit, un rapport a été adressé par l'OFSP au titulaire de l'autorisation, rapport comprenant les éventuelles mesures à prendre et leur délai d'exécution.

1.4. Structure du rapport

Les chapitres 2 à 5 du présent rapport présentent les bonnes pratiques et les exigences légales actuelles concernant les quatre thèmes abordés durant l'audit, à savoir 1) l'utilisation et le contrôle de qualité du générateur, 2) la gestion des kits, la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques finaux, 3) la maintenance des appareils de mesure, et 4) l'utilisation du poste de travail et le respect des conditions aseptiques. Le chapitre 6 détaille les résultats de l'audit tandis que le chapitre 7 en présente l'analyse et les mesures planifiées associées. Le chapitre 8 présente la conclusion.

2. Utilisation et contrôle de qualité du générateur de ^{99m}Tc

En 2014-2015, trois générateurs de ^{99m}Tc étaient autorisés par Swissmedic [4], disponibles avec différentes activités de calibration. Il s'agit de l'Elumatic III (2-20 GBq) et de Tekcis (2-50 GBq) de l'entreprise

CBI Medical Products Vertriebs GmbH et de l'UltratechneKow FM (2-43 GBq) de l'entreprise Malinckrodt Schweiz AG.

La pharmacopée européenne fixe à l'attention des fabricants les exigences de qualité auxquelles doivent satisfaire les générateurs de ^{99m}Tc . Dans l'information professionnelle, le fabricant décrit les contrôles de qualité devant être effectués par l'utilisateur final avant l'application à l'homme. Ainsi, les contrôles de qualité décrits dans l'information professionnelle de différents générateurs peuvent varier. Les structures des informations professionnelles n'étant pas identiques et les indications concernant les contrôles de qualité étant parfois énoncées sous formes de recommandations et parfois sous forme d'injonctions, il peut être difficile pour l'utilisateur de définir précisément les contrôles de qualité devant être effectués. De plus, certains contrôles de qualité nécessitent des équipements que ne possèdent pas tous les instituts de médecine nucléaire.

Ainsi, l'information professionnelle de l'Elumatic III recommande à l'utilisateur de vérifier la limpidité de la solution, le pH, la radioactivité et le spectre d'émission gamma du produit et conseille à l'utilisateur de vérifier l'absence de fuites de molybdène-99 (^{99}Mo). En ce qui concerne le générateur Tekcis, le fabricant indique que la limpidité de la solution, le pH, la radioactivité et le spectre gamma doivent être vérifiés avant toute administration et que la fuite de ^{99}Mo doit être testée par l'utilisateur. Finalement, l'information professionnelle du générateur UltratechneKow indique de façon générale que les éluats qui ne sont pas parfaitement limpides et incolores ne doivent pas être utilisés et doivent être jetés ; dans le cas où l'emballage de l'UltratechneKow a été endommagé au cours du transport, il est indiqué que le système du générateur doit être manipulé avec une précaution particulière et que l'on doit vérifier qu'il n'a pas été abîmé et qu'il n'y a pas de fuite de radioactivité avant de l'utiliser. Dans ce cas, une attention toute spéciale doit être apportée à la détermination de ^{99}Mo dans l'éluat avant de préparer les doses à administrer aux patients.

Afin d'assurer une traçabilité précise de la préparation des produits radiopharmaceutiques, le nom de la personne effectuant les mesures et contrôles ainsi que le résultat de ces derniers doivent être inscrits dans un registre sauvegardé, qu'il s'agisse des contrôles effectués lors de la réception d'un nouveau générateur ou lors de chaque élution.

Enfin, le fabricant de certains kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3) conseille explicitement que l'élution précédente ne devrait pas remonter à plus de 24 heures. Dans certains cas, le respect de cette recommandation peut s'avérer difficile, notamment lorsque le générateur est livré le lundi ou que des examens sont réalisés en urgence.

3. Gestion des kits, préparation et contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques finaux

Pour assurer des conditions de marquage optimales, le kit doit avoir été conservé avant utilisation dans les conditions indiquées par le fabricant, parfois à une température comprise entre 2 et 8 °C ; la date de péremption doit également être régulièrement contrôlée. Afin que le contrôle de qualité soit fiable, il est également nécessaire, entre autres, que les conditions de stockage des solutions de migration (à l'abri de la lumière) et des couches minces pour la chromatographie (au sec), ainsi que les dates de péremption, soient respectées.

Pour la réalisation du contrôle de qualité du produit radiopharmaceutique final, la méthode indiquée par le fabricant dans l'information professionnelle est la méthode de référence devant être utilisée. Or, il peut arriver que le matériel ou l'équipement nécessaire à la réalisation de ce contrôle de qualité ne soit pas disponible ; dans certains cas, il a été reporté que la reproductibilité du contrôle de qualité pouvait être affectée et dépendante du préparateur.

Pour l'ensemble des marquages effectués, il est important que le nom du kit, la date du marquage, l'activité, le degré de pureté radiochimique, le(s) nom(s) de la (des) personne(s) ayant effectué le marquage et le contrôle de qualité, ainsi que les résultats des contrôles de la qualité soient rapportées sous une forme permettant une traçabilité durable.

Enfin, il doit être assuré que les conditions de stockage préconisées pour les produits radiopharmaceutiques soient maintenues entre la fabrication et l'application, et que les produits radiopharmaceutiques ne soient appliqués que pendant la durée indiquée par le fabricant.

4. Maintenance des appareils de mesure

La mesure exacte et précise de l'activité manipulée est essentielle lors de la préparation des produits radiopharmaceutiques et de la réalisation des contrôles de qualité. Pour ce faire, l'emplacement de l'activimètre doit être suffisamment éloigné de toute source (générateur, déchets) pouvant fausser la mesure. L'activimètre doit être également suffisamment blindé.

Un dossier technique, contenant les documents relatifs aux différents contrôles effectués, doit être disponible pour chaque activimètre. En particulier, les résultats du test de réception et des contrôles d'état effectués par le fabricant ou le fournisseur et remontant à moins de six ans doivent figurer dans le dossier, conformément à la notice L-09-02 [5]. De plus, l'activimètre doit être vérifié au minimum tous les trois ans et une intercomparaison (pouvant être remplacée par une vérification) doit être effectuée annuellement par un laboratoire agréé par le METAS [6].

Afin de procéder au contrôle de stabilité quotidien selon la directive L-09-01 [7], la valeur de référence de la source de ^{137}Cs , ainsi que les écarts maximaux admissibles, fixés lors du test de réception ou du contrôle d'état des activimètres, doivent être clairement définis et dans les limites réglementaires ($\pm 10\%$, StMmV SR 941.210.5, annexe 4). Lorsque ces valeurs sont directement intégrées dans le logiciel d'exploitation de l'activimètre, le contrôle de stabilité est effectué de manière fiable et les résultats sont sauvegardés, assurant une bonne traçabilité. Les moyens nécessaires pour mesurer les fuites des générateurs (manchon d'atténuation en plomb) ainsi que pour tester les activimètres (source de ^{137}Cs , en règle générale 4 MBq au minimum) doivent également être à disposition dans le service.

Le contrôle du bruit de fond ainsi que la mesure de l'activité avec une source radioactive de longue période doivent être effectués quotidiennement, tandis que le facteur de calibration pour le ^{99m}Tc (et les autres radioisotopes utilisés) doit être contrôlé hebdomadairement. La linéarité doit être contrôlée biannuellement, et être assurée dans des régimes typiques des activités des produits finaux préparés (centaines de MBq) et des contrôles de qualité (dizaines de kBq).

A l'occasion de l'audit, une mesure a été effectuée à l'aide d'une source de ^{57}Co d'une activité de l'ordre de 50 kBq, représentative des impuretés maximales généralement admises (de l'ordre de 5%) présentes dans une goutte du produit final marqué contenant environ 1 MBq de ^{99m}Tc ; l'énergie de l'émission principale du ^{57}Co (122 keV) est en effet proche de celle du ^{99m}Tc (141 keV). Il a ainsi été contrôlé si l'activimètre était suffisamment sensible afin d'effectuer de manière fiable les contrôles de qualité.

Finalement, lorsqu'un chromatographe était utilisé pour le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques, il a été vérifié s'il faisait l'objet de contrôles de stabilité réguliers.

5. Poste de travail et conditions de travail aseptiques

Allier radioprotection et conditions de travail aseptiques n'est pas toujours aisé. Les postes de sécurité microbiologique (PSM) n'étant pas toujours équipés de verre blindé ou de blindage, il est parfois nécessaire de les rajouter afin de réduire au maximum l'exposition des préparateurs. La suffisance du blindage et l'augmentation éventuelle de la dose accumulée (dose au corps entier et dose aux extrémités) après l'installation du PSM ont constitué un point de contrôle et de discussion lors de l'audit.

La directive L-10-06 « Exigences relatives à la préparation de produits radiopharmaceutiques » [3] précise que le PSM doit être équipé d'au moins deux filtres HEPA et garantir un air de grade A (EU-GMP). Deux classes de PSM répondent à ces exigences. Il peut s'agir d'un PSM de classe II présentant une ouverture frontale. Ce système est conçu de manière à assurer un risque de contamination du produit et de contamination croisée faibles et une fuite contrôlée de contaminants particuliers aéroportés à l'intérieur du poste, protégeant ainsi le préparateur. Il peut également s'agir d'un PSM de classe III, qui lui est totalement confiné.

Le PSM étant un élément clé permettant d'obtenir des conditions de travail aseptiques, celui-ci doit avoir fait l'objet d'un test de réception et d'un service de maintenance annuel permettant de garantir un fonctionnement optimal. De plus, si le poste de travail n'est pas totalement confiné, le flux d'air laminaire ne doit pas être perturbé de façon notable par la présence d'éléments obstrueurs dans la cellule, comme par exemple des blindages. Durant l'audit, une mesure a permis de contrôler le respect de la vitesse d'écoulement du flux laminaire descendant au niveau de la zone de manipulation des PSM de classe II en situation de travail qui est fixé entre 0.36 à 0.54 m/s).

La pérennité des conditions aseptiques est assurée, entre autres, par un nettoyage régulier du poste de travail, par exemple quotidiennement avant et après l'utilisation. Le nettoyage et la désinfection doivent être effectués avec des produits adéquats, par exemple à base d'alcool à 70 %.

Les techniques de manipulation spécifiques au travail aseptique doivent être maîtrisées et au besoin acquises lors d'une formation continue si la formation de base ne couvrait pas ces aspects. La qualification des préparateurs à l'aide de media fills est un moyen permettant de s'assurer qu'ils maîtrisent les conditions de travail aseptiques. L'environnement de préparation des produits radiopharmaceutiques, l'équipement utilisé ainsi que le personnel sont ainsi contrôlés dans leur globalité. Ces tests doivent être réalisés de manière régulière.

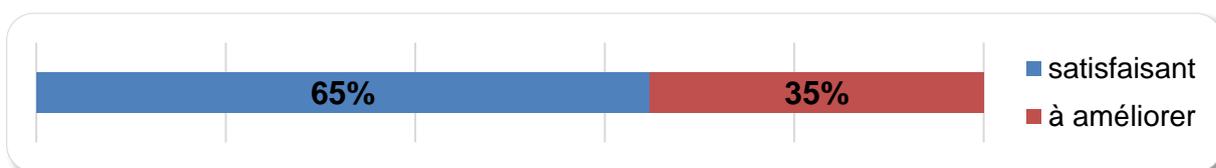
6. Résultats des audits

Pour chaque point décrit ci-dessous, l'OFSP évalue si les exigences légales sont totalement, partiellement ou pas du tout remplies, en se basant sur les réponses aux questions de l'audit et le cas échéant après contrôle de la documentation. Dans le cas où les prescriptions légales ne sont pas appliquées ou le sont de façon incomplète, l'OFSP décrète les mesures visant à y remédier, mesures qui doivent en général être prises et annoncées dans un délai de trois mois.

Les points ayant fait l'objet de l'audit sont détaillés ci-après. Dans ce chapitre, seuls les résultats de l'audit sont présentés ; l'analyse des résultats et les mesures planifiées sont détaillées au chapitre 7.

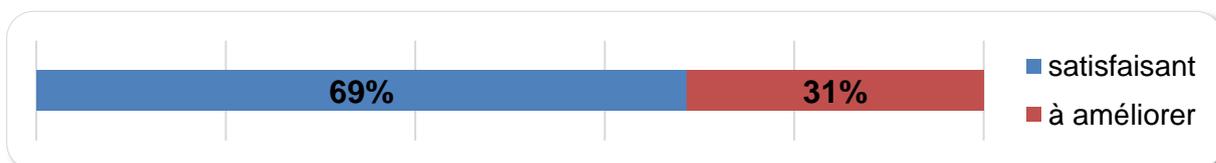
6.1. Utilisation et contrôles de qualités du générateur de ^{99m}Tc

6.1.1 Contrôles de qualité lors de la réception du générateur



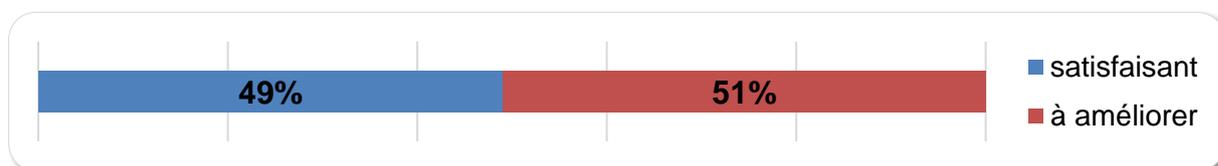
Dans 35 % des cas, au moins un des éléments suivants n'était pas effectué ou consigné dans un registre: nom de la personne ayant effectuée les contrôles, date des contrôles, résultats des contrôles de qualité (caractère incolore et limpide de l'éluat, contrôle du pH, mesures de la radioactivité du ^{99m}Tc et du ^{99}Mo).

6.1.2 Contrôles de qualité lors de chaque élution



Dans 31 % des cas, au moins un des éléments suivants n'était pas effectué ou consigné dans un registre: nom de la personne ayant effectuée l'élu-tion, date de l'élu-tion, activité (^{99m}Tc) de l'éluat. Dans 10 % des cas, l'étiquette portant les informations était jetée après utilisation de l'éluat.

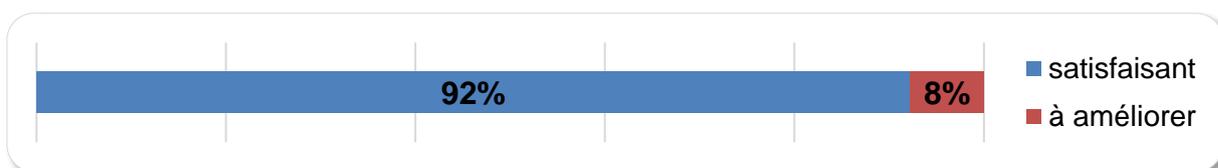
6.1.3 Elution quotidienne



Pour certains kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3), le fabricant conseille explicitement que l'élu-tion précédente ne devrait pas remonter à plus de 24 heures. Dans 51 % des cas, cela n'était pas respecté, principalement en raison de la réception du générateur le lundi ou lorsqu'un examen devait être programmé en urgence, par exemple pour une scintigraphie pulmonaire à l'aide du Maasol.

6.2. Gestion des kits, préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques

6.2.1 Kits avant utilisation



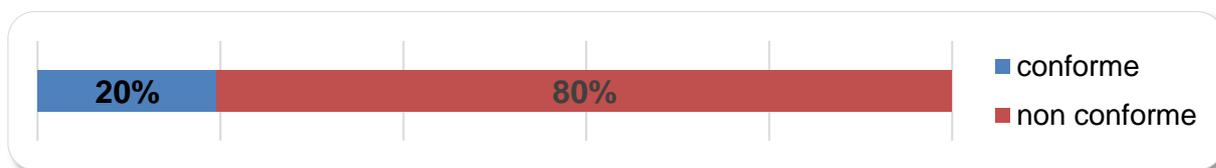
Dans la moitié des cas insatisfaisants (8%), les kits devant être stockés au frais avant utilisation ne l'étaient pas, tandis que dans l'autre moitié, des kits dont la date de péremption était dépassée étaient tout de même utilisés.

6.2.2 Instructions pour la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques



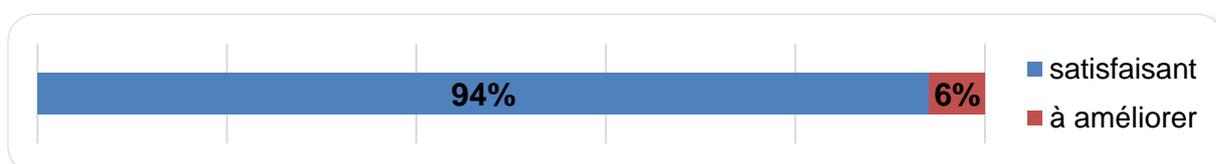
Dans 10% des cas, les instructions pour la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques n'étaient pas complètes ou, n'ayant pas été mises à jour, ne correspon-daient pas aux conditions de préparation ou de réalisation du contrôle de qualité en vigueur au moment de l'audit.

6.2.3 Méthodes utilisées pour le contrôles de qualité



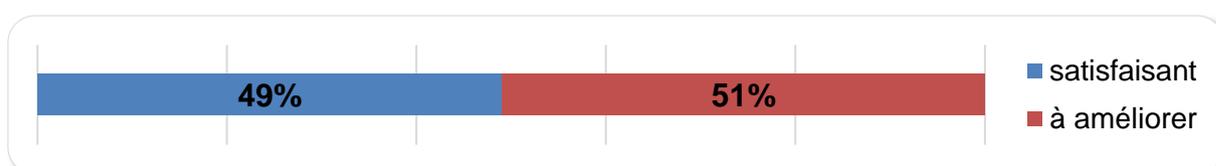
Dans 80% des instituts, au moins une des méthodes utilisées pour les contrôles de qualité divergeait de celles préconisées par le fabricant. Dans la majorité des cas, ces méthodes avaient été développées par des instituts ayant une grande expérience et reprises par les utilisateurs des différents centres de médecine nucléaire ; dans 15% des cas, les méthodes étaient celles décrites par une entreprise ayant développé ses propres méthodes de contrôle de qualité.

6.2.4 Matériel pour le contrôle de qualité



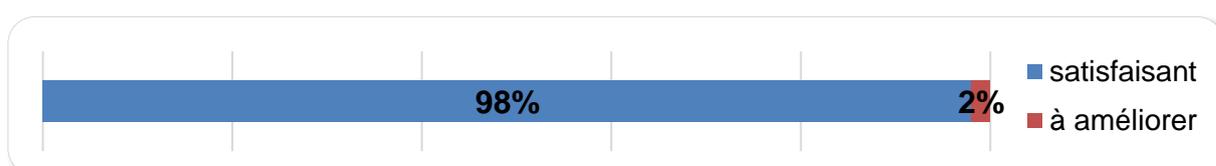
Dans 4% des cas, les conditions de stockage préconisées des solutions de migration (à l'abri de la lumière) et des couches minces pour la chromatographie (au sec) n'étaient pas respectées, et dans 2% des cas, les dates de péremption étaient dépassées.

6.2.5 Traçabilité des marquages



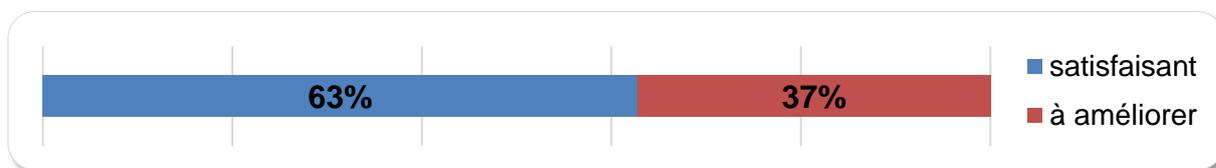
Dans 51% des cas, la traçabilité des marquages devait être améliorée. Ainsi, dans 12% des cas, les contrôles de qualité n'étaient réalisés que par lot. Dans le reste des cas, les informations étaient incomplètes, une partie des informations se trouvant parfois uniquement sur l'étiquette du flacon jeté après application.

6.2.6 Libération des marquages



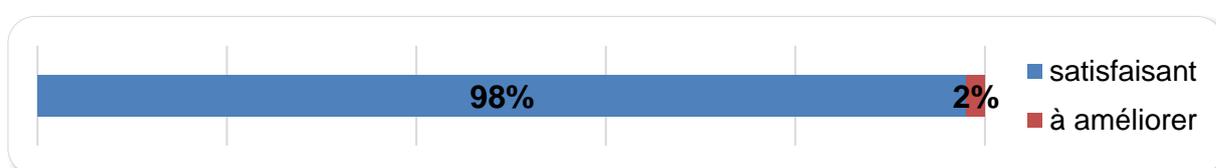
Dans 2% des cas, la libération des kits marqués en vue de l'application n'était pas consignée dans un registre.

6.2.7 Stockage des kits marqués avant l'application



Dans 37% des cas, les kits requérant selon le fabricant un stockage réfrigéré après marquage étaient conservés à température ambiante entre la fin du marquage et l'application.

6.2.8 Application durant la durée de conservation



Dans 2% des cas, le respect de la durée maximale d'application après marquage n'était pas contrôlé et aurait pu mener à une application au-delà de la durée de stabilité garantie par le fabricant.

6.3. Maintenance des appareils de mesure

6.3.1 Emplacement de l'activimètre



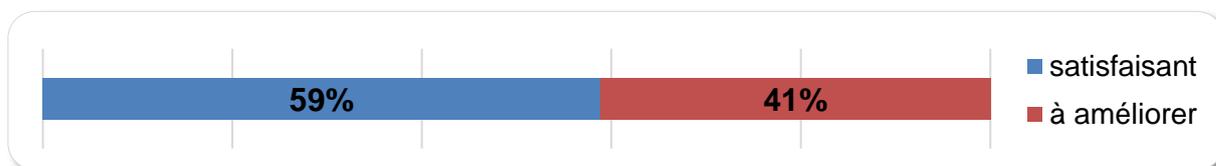
Dans 4% des cas, la présence du générateur ou de la source de calibration causait une élévation du bruit de fond pouvant diminuer la précision de la mesure, particulièrement lors de la mesure de basse activité pour le contrôle de qualité.

6.3.2 Dossier technique de l'activimètre



Dans 4% des cas, le dossier de l'activimètre manquait ou était très incomplet.

6.3.3 Test de réception et contrôle d'état de l'activimètre



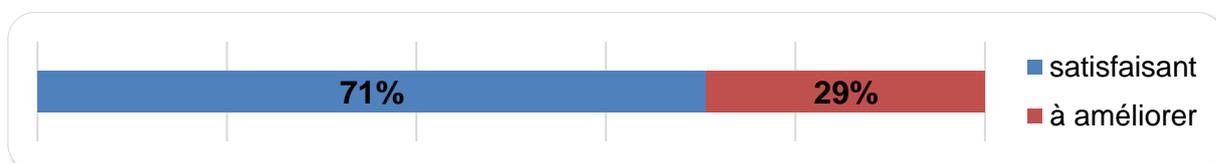
Dans 41%, le compte-rendu du test de réception complet ou du contrôle d'état de l'activimètre, devant être effectué au maximum 6 ans après le test de réception ou le contrôle d'état précédent, n'était pas disponible.

6.3.4 Vérification et intercomparaison de l'activimètre



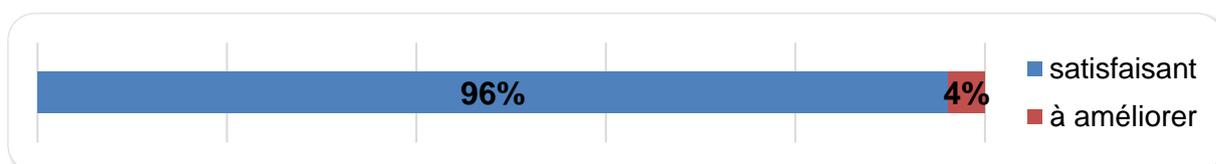
Dans 20% des cas, la vérification ou l'intercomparaison de l'activimètre n'avait pas été effectuée dans l'intervalle requis (au minimum une vérification tous les trois ans, et une intercomparaison annuelle entre deux vérifications, l'intercomparaison pouvant être remplacée par une vérification).

6.3.5 Valeur de référence de la source de contrôle



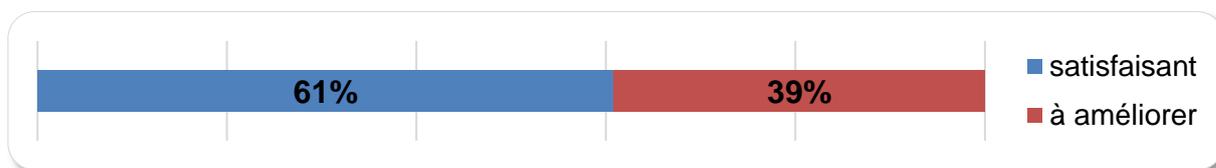
Dans 29% des cas, la valeur correcte de l'activité de la source de référence définie lors du test de réception ou du contrôle d'état n'avait pas été implémentée dans le logiciel de l'activimètre (ou avait été ensuite modifiée par erreur), menant ainsi à un contrôle de stabilité biaisé, le résultat de la mesure n'était pas comparé à la valeur de référence, ou le contrôle n'était pas effectué systématiquement.

6.3.6 Source de contrôle et manchon de plomb



Dans 4% des cas, l'activité de la source était trop faible pour garantir une mesure fiable, et la source devait être remplacée. Dans tous les instituts audités, un manchon d'atténuation en plomb pour mesurer la fuite du Mo-99 était à disposition.

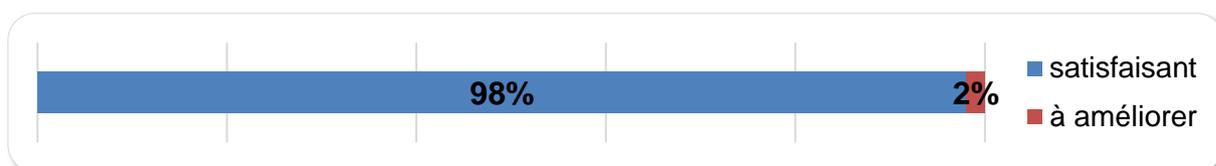
6.3.7 Contrôles de stabilité de l'activimètre



Dans 39% des cas, les contrôles de stabilité de l'activimètre n'étaient pas réalisés systématiquement ou dans leur intégralité. Ceux-ci comprennent :

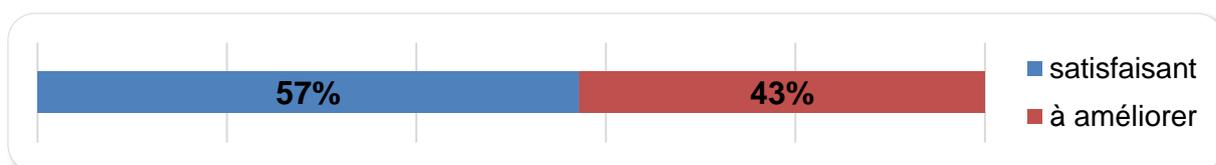
- quotidiennement, le contrôle du bruit de fond et la mesure de l'activité avec une source radioactive de longue période (par ex. Cs-137) ;
- hebdomadairement, la vérification du facteur de calibration pour le ^{99m}Tc ;
- biennuellement, un contrôle de la linéarité sur les plages d'activité utilisées lors du marquage (centaines de MBq) et lors du contrôle de qualité (dizaines de kBq).

6.3.8 Mesure des basses activités avec l'activimètre



Lors de l'audit, une mesure avec une source de référence d'activité connue (50 kBq) et représentative de la basse activité en jeu lors du contrôle de qualité a été effectuée. Dans 2% des cas, l'activité de la source de référence n'était pas correctement évaluée par l'activimètre, rendant ainsi la fiabilité de la mesure pour le contrôle de qualité questionable.

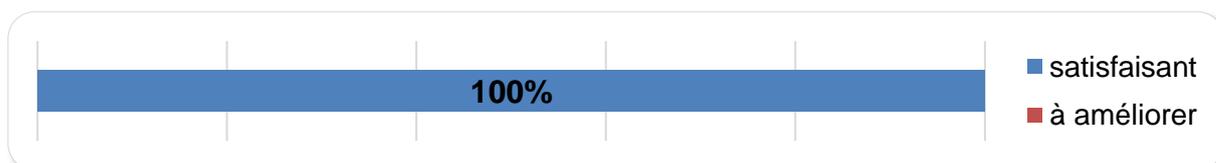
6.3.9 Chromatographe



13% des instituts audités utilisaient un chromatographe. Dans 43% des instituts utilisant un chromatographe, un contrôle de stabilité quotidien ou hebdomadaire n'était pas effectué.

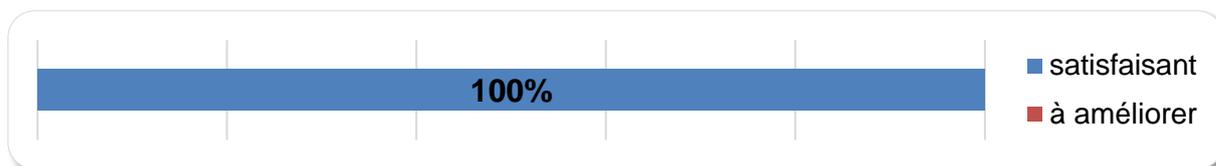
6.4. Poste de travail et conditions aseptiques

6.4.1 Poste de travail équipé de verre blindé



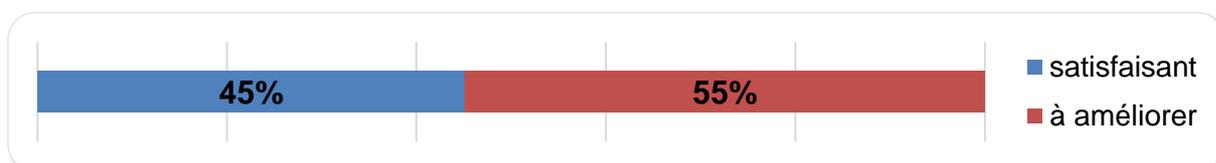
100 % des instituts audités avaient un poste de travail équipé de verre blindé d'une épaisseur suffisante pour une radioprotection efficace lors de la manipulation de ^{99m}Tc.

6.4.2 Augmentation de dose liée à l'utilisation du poste de sécurité microbiologique



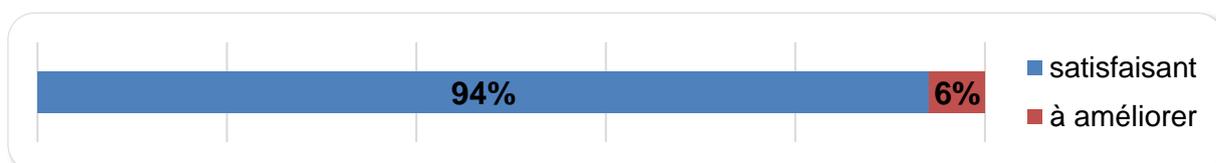
Aucun des instituts audités n'avait constaté une augmentation de la dose au corps entier ou aux extrémités accumulée par le personnel suite à l'utilisation du PSM.

6.4.3 Poste de sécurité microbiologique



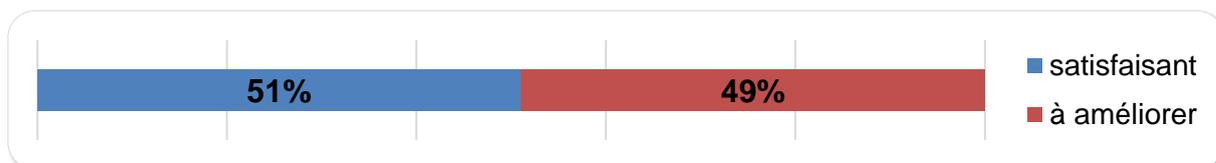
Dans 6 % des cas, un PSM n'était pas installé ; dans 4 % des cas, la conformité du poste de travail aux exigences énoncées dans la directive L-10-06 n'était pas établie. Dans 4 % des cas, le PSM n'était pas utilisé systématiquement pour le marquage des kits. Enfin, dans 41 % des cas, le test de réception n'était pas disponible et/ou une maintenance annuelle n'était pas réalisée.

6.4.4 Laminarité du flux d'air et éléments obstruents



Dans 6 % des cas, la présence d'éléments obstruents dans le flux ou un flux d'air trop rapide pouvait entraîner l'apparition de turbulences brisant la laminarité du flux.

6.4.5 Nettoyage du poste de travail



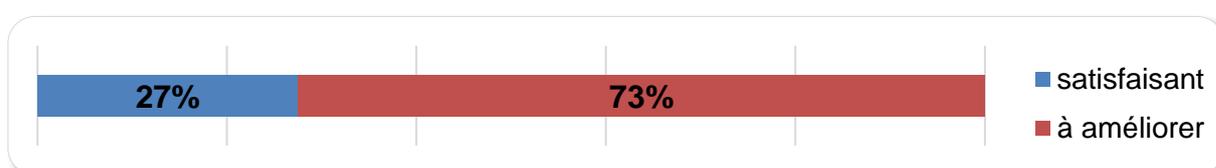
L'OFSP recommande que le PSM soit nettoyé au minimum avant et après l'utilisation. Dans 49 % des cas, le PSM n'était nettoyé qu'une fois par jour à une fois par semaine. Souvent, seule la surface apparente du plan de travail était nettoyée, sans déplacer les différents éléments présents dans le flux.

6.4.6 Techniques de travail en conditions aseptiques



Dans 24 % des cas, les techniques de manipulation spécifiques au travail aseptique n'étaient pas suffisantes et les personnes devaient encore être formées à ces techniques.

6.4.7 Qualification à l'aide de media fils



Dans 73 % des cas, la qualification de l'ensemble des préparateurs à l'aide de media fils afin de s'assurer qu'ils maîtrisent les conditions de travail aseptiques restait à effectuer.

7. Analyse des résultats et mesures planifiées

Les audits ont montré que la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques sont globalement effectués de manière conforme et consciencieusement. De façon générale, les infrastructures répondent aux exigences de l'ORaP et de l'ordonnance sur l'utilisation des sources radioactives non scellées, tant en termes de radioprotection qu'en termes de conditions de préparation aseptiques. Néanmoins, les audits ont également permis d'identifier des points susceptibles d'être améliorés et qui pourront être corrigés afin d'assurer un haut niveau de qualité dans les soins apportés par la médecine nucléaire en Suisse. Suite à l'audit, un rapport a été adressé par l'OFSP à chaque centre de médecine nucléaire, rapport comprenant les mesures individuelles à prendre et leur délai d'exécution.

Dans la suite de ce chapitre, seuls les points concernant la majorité des centres de médecine nucléaire et ayant fait ou devant faire l'objet de discussions entre les parties prenantes seront présentés.

7.1. Utilisation et contrôles de qualités du générateur de ^{99m}Tc

Les recommandations concernant le contrôle du pH et de la présence de particules lors de la réception du générateur diffèrent selon le type de générateur, alors que les générateurs actuellement sur le marché présentent des méthodes de fabrication et des risques inhérents identiques. Ainsi, il peut être difficile pour l'utilisateur de percevoir la justification de ces différences et la pertinence des contrôles de qualité devant être effectués, ceux-ci pouvant parfois entraîner l'accumulation d'une dose par le préparateur relativement élevée, par exemple lors de la vérification de l'absence de particules sur le premier éluat.

Pour certains kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3), le fabricant conseille explicitement que l'éluat précédente ne devrait pas remonter à plus de 24 heures, ce qui peut se révéler difficile à respecter notamment lorsque le générateur est livré le lundi ou que des examens sont réalisés en urgence. Or, cette recommandation n'est pas présente dans l'information professionnelle accompagnant ces produits dans certains pays limitrophes suivant des normes de qualité pharmaceutique similaires à celles en vigueur en Suisse. L'institut de radiophysique de Lausanne a été mandaté afin d'étudier l'influence

de l'utilisation d'éluats « anciens » (l'éluion précédente remontant à plus de 24 heures) sur la qualité du marquage et du produit radiopharmaceutique final. Les résultats préliminaires n'indiquent pas d'influence négative, mais l'étude se poursuit afin de fournir des résultats statistiquement significatifs.

Dans les deux cas précités, malgré une pertinence controversable de certains contrôles de qualité ou mesures recommandés par le fabricant, l'information professionnelle fait office de référence légale devant être respectée par l'utilisateur final. Afin de pouvoir assurer 1) une haute qualité du produit final, 2) une radioprotection optimale pour le préparateur ainsi que pour le patient, 3) le respect des prescriptions du fabricant et 4) l'absence de contraintes inutiles pour l'organisation des centres de médecine nucléaire, une discussion avec la Commission des produits radiopharmaceutiques (COPR), Swissmedic et les détenteurs des autorisations de mise sur le marché a été initiée en vue d'une révision possible de l'information professionnelle des générateurs de ^{99m}Tc et de certains kits.

7.2. Gestion des kits, préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques

D'après leur information professionnelle suisse, certains kits devraient être stockés entre 2 et 8 °C avant utilisation ; or, dans d'autres pays, il peut arriver que cette exigence ne soit pas mentionnée dans l'information professionnelle. Ainsi, une discrépance apparente existe entre l'obligation de suivre les instructions du fabricant et la justification scientifique de ces consignes. Une discussion est en cours avec la COPR, Swissmedic et les détenteurs des autorisations de mise sur le marché portant sur une révision possible de l'information professionnelle pour les kits concernés.

Dans de nombreux cas, la méthode utilisée pour le contrôle qualité des produits radiopharmaceutiques est non conforme, c'est-à-dire différente de celle préconisée par le fabricant. Même si les méthodes utilisées sont en général bien établies et donnent des résultats satisfaisants, la méthode décrite dans l'information professionnelle reste la référence et la seule légalement admise. L'OFSP, Swissmedic, la COPR et les fabricants des kits ont entamé une discussion portant sur les améliorations potentielles afin d'assurer une haute qualité du produit final ainsi que le respect des prescriptions obligatoires du fabricant.

L'expérience acquise par les centres de médecine nucléaire au fil des années a montré que le marquage de certains kits présente une grande robustesse ; sur cette base, des centres réalisent pour ces kits un contrôle de qualité par lot et non à chaque reconstitution. Une discussion est en cours avec la COPR afin de déterminer si l'information professionnelle de ces kits permet un contrôle de qualité par lot et, le cas échéant, les mesures devant être prises afin de s'assurer de la représentativité du contrôle par lot.

7.3. Maintenance des appareils de mesure

La mesure exacte et précise de l'activité manipulée étant essentielle lors de la préparation des produits radiopharmaceutiques et de la réalisation des contrôles de qualité, un programme complet de maintenance doit être respecté afin de garantir la fiabilité pérenne de la mesure, et les résultats de ces mesures doivent être conservés dans un registre, assurant ainsi un contrôle de la qualité traçable. Lors de l'audit, il a été noté que le test de réception, le contrôle d'état, la vérification ou l'intercomparaison de l'activimètre n'avaient souvent pas été effectués dans les délais requis.

Des contrôles de stabilité doivent également être effectués, avec une fréquence quotidienne, hebdomadaire ou biannuelle. Ces contrôles ne sont pas toujours effectués. En ce qui concerne le contrôle de stabilité quotidien, la valeur correcte de l'activité certifiée de la source de référence définie lors du test de réception ou du contrôle d'état avait parfois été modifiée par erreur dans le logiciel de l'activimètre, le résultat de la mesure n'étant ainsi pas comparé à la valeur de référence. Lors de l'audit, la configuration du logiciel de certains activimètres permettait en effet d'utiliser une mesure faite et enregistrée par l'utilisateur comme valeur de référence, cette manipulation pouvant remplacer la valeur réelle de la source de référence et passer inaperçue en cas d'inattention. Les fournisseurs des activimètres concernés seront avertis par lettre de ce défaut, afin qu'une modification non voulue de la valeur de référence soit évitée.

Chaque semaine, le contrôle avec la source de référence du rendement pour tous les nucléides utilisés, et en particulier le ^{99m}Tc sert à examiner les facteurs de calibration. Lors de l'audit, il a été noté que la justification de cette mesure n'était pas toujours comprise, effectuée et consignée dans un registre. La linéarité, devant être effectuée biannuellement, devrait être faite sur les plages d'activité utilisées lors du marquage (centaines de MBq) et lors du contrôle de qualité (dizaines de kBq). Or, ces deux domaines n'étaient pas systématiquement examinés, et les résultats n'étaient pas toujours archivés.

La campagne d'audit a révélé que 13% des instituts audités utilisaient un chromatographe. Dans 43% de ces cas, un contrôle de stabilité quotidien ou hebdomadaire n'était pas effectué ; une discussion avec les utilisateurs et les fabricants sera initiée afin qu'un contrôle de stabilité, garant d'une mesure de contrôle de qualité exacte, soit effectué.

7.4. Poste de travail et conditions aseptiques

L'ensemble des instituts audités avaient un poste de travail équipé de verre blindé d'une épaisseur suffisante pour une radioprotection efficace lors de la manipulation de ^{99m}Tc ; de plus, aucun institut utilisant un PSM n'avait constaté une augmentation de la dose au corps entier ou aux extrémités accumulées par le personnel suite à l'utilisation du PSM.

Dans 90 % des cas, un PSM conforme aux exigences énoncées dans la directive L-10-06 était installé. Néanmoins, dans 4 % des cas, le PSM n'était pas utilisé systématiquement pour le marquage des kits et dans 41 % des cas, le test de réception n'était pas disponible et/ou une maintenance annuelle n'était pas réalisée. La fonctionnalité technique des PSM dans lesquels sont constitués les kits au ^{99m}Tc étant une condition du respect de l'asepsie, la réalisation du test de réception et contrôle d'état annuel est essentielle. De plus, le PSM doit être utilisé de façon à ce que la présence d'éléments obstrueteurs dans le flux ou un flux d'air trop rapide ne puisse entraîner l'apparition de turbulences brisant la laminarité du flux. L'OFSP recommande également que le plan de travail du PSM soit nettoyé et désinfecté quotidiennement avant et après l'utilisation et qu'un nettoyage complet soit effectué régulièrement.

Pour que l'asepsie du PSM soit garantie, il faut également que les techniques de manipulation spécifiques au travail aseptique aient été acquises et soient appliquées. Pour pallier au manque de formation sur ce thème, l'OFSP a mandaté la Société suisse de radiopharmacie et chimie radiopharmaceutique (SSRCR), ainsi que l'Institut de radiophysique afin qu'ils organisent des cours théoriques et pratiques répondant aux besoins des centres de médecine nucléaire. En raison de l'importante demande, tous les techniciens préparant les kits au ^{99m}Tc n'avaient pas pu assister à ces cours avant la réalisation des audits. Afin de permettre à l'ensemble des personnes concernées de recevoir une formation adéquate, les cours se poursuivront ces prochaines années. Lors de ces cours, la réalisation de la qualification de l'ensemble des préparateurs à l'aide de media fills afin de s'assurer qu'ils maîtrisent les conditions de travail aseptiques est également présentée. En date de l'audit, seuls 27 % des instituts avaient qualifiés l'ensemble de leurs manipulateurs à l'aide des media fills. L'OFSP a collaboré avec l'entreprise Scitec Research SA au développement d'un kit complet pouvant être envoyé par la poste et permettant aux instituts d'effectuer les media fills de façon facilitée.

8. Conclusions

La campagne d'audits menée en 2014-2015 sur la préparation et le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques en kit marqués au ^{99m}Tc a permis d'obtenir une vision d'ensemble de la situation actuelle des centres de médecine nucléaire en Suisse préparant ces produits.

Le respect des prescriptions légales, tant en termes de radioprotection qu'en termes de préparation en conditions aseptiques, a été contrôlé. Des domaines dans lesquels des divergences entre prescriptions légales et pratiques courantes existaient ont été identifiés et ont permis de mettre en lumière les points d'amélioration potentielle.

Dans certains cas, des discussions entre les différents milieux intéressés afin de garantir une qualité des soins apportés au patient ainsi qu'une radioprotection pour le patient et le personnel optimales dans le respect de la législation et des prescriptions du fabricant en vigueur ont déjà été initiées.

L'issue de ces discussions ainsi que les exigences et recommandations retenues seront communiquées par l'OFSP aux instituts de médecine nucléaire.

9. Documentation

- [1] [Ordonnance sur la radioprotection](#), RS 814.501.
- [2] [Bonnes Pratiques en vigueur en Radiopharmacie](#), publiées par l'Association Européenne de Médecine Nucléaire.
- [3] [Directive L-10-06](#) : Exigences relatives à la préparation de produits radiopharmaceutiques.
- [4] La liste complète des produits radiopharmaceutiques actuellement autorisés est disponible sous <https://www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00230/index.html?lang=fr>, en choisissant « Fichier Excel de la liste élargie des préparations », et sélectionnant les préparations dont le code ATC commence par « V09 » et « V10 ».
- [5] [Notice L-09-02](#) : Test de réception, révision et contrôle d'état des activimètres.
- [6] Institut fédéral de métrologie, <http://www.metas.ch/>.
- [7] [Directive L-09-01](#) : Contrôles de stabilité des activimètres.