BERUFSVERBAND DEUTSCHER NUKLEARMEDIZINER E.V.

BDN

49. BDN-Tagung
am 17.-18. September 2021 im Sheraton Carlton, Nürnberg

AMG und Radionuklidlabor: Aktueller Stand

F.J. Gildehaus

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin – Radiopharmazie-Centrum
Campus Großhadern, Klinikum der Universität München
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Übersicht

- Radiopharmaka: Übersicht
- Rechtliche Grundlagen: Strahlenschutz und Arzneimittelrecht
- Herstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka
- Neubewertung Tc-Radiopharmaka durch das AMG
- Einschätzung der Aufsichtsbehörden
- Rahmenbedingungen für die Eigen-Herstellung
- Anforderungen an die Eigenherstellung
- Umsetzung in die Praxis
- Fazit

Radioaktive Arzneimittel

PET-Radiopharmaka
^{18}F, ^{11}C, ^{68}Ga etc.

Radionuklid-Generatoren
$^{99}Mo/^{99m}Tc$, $^{68}Ge/^{68}Ga$

Radiotherapeutika II
$^{177}Lu/^{90}Y$-DOTA-SMS, PSMA-Liganden, markierte Antikörper

Markierungskits

Klinische Routine

^{99m}Tc-Präparate

Fertigarzneimittel
^{123}I-MIBG, ^{123}I-DatScan, $^{201}TlCl$ usw.

Radiotherapeutika I
^{131}Iod-Kapseln, MIBG, RSO-Produkte, ^{153}Sm-HEDP, ^{90}Y-Spheren, $^{223}RaCl_2$ usw.

Was sind radioaktive Arzneimittel?

Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin vom 07/2014

unterscheidet in Kap. 6.4 zwischen...

- (I) „ ... gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln,
- (II) radioaktiven Arzneimitteln, die mit Hilfe eines (...) zugelassenen Markierungskits vom Anwender selbst hergestellt werden,
- (III) sonstigen radioaktiven Arzneimitteln, (...), die vom Anwender selbst hergestellt werden.“

aber: Das **Arzneimittelgesetz** (Anlage B Nr. 2.2) und das **Medizinproduktegesetz** (Anlage B Nr. 2.3) mit den darauf basierenden Verordnungen sind gesondert zu beachten.

Rechtliche Neuerungen I: AMG-Novelle

… vor Änderung des AMG 2009:

Arzneimittelherstellung

Arzneimittelgesetz (AMG) ↔ Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) *(nur Diagnostika)*

↓

Ausnahme: §4a (3) „Heilversuch“

keine arzneimittelrechtlichen Vorgaben!

Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin Kap. 6.4 Qualitätssicherung

↓

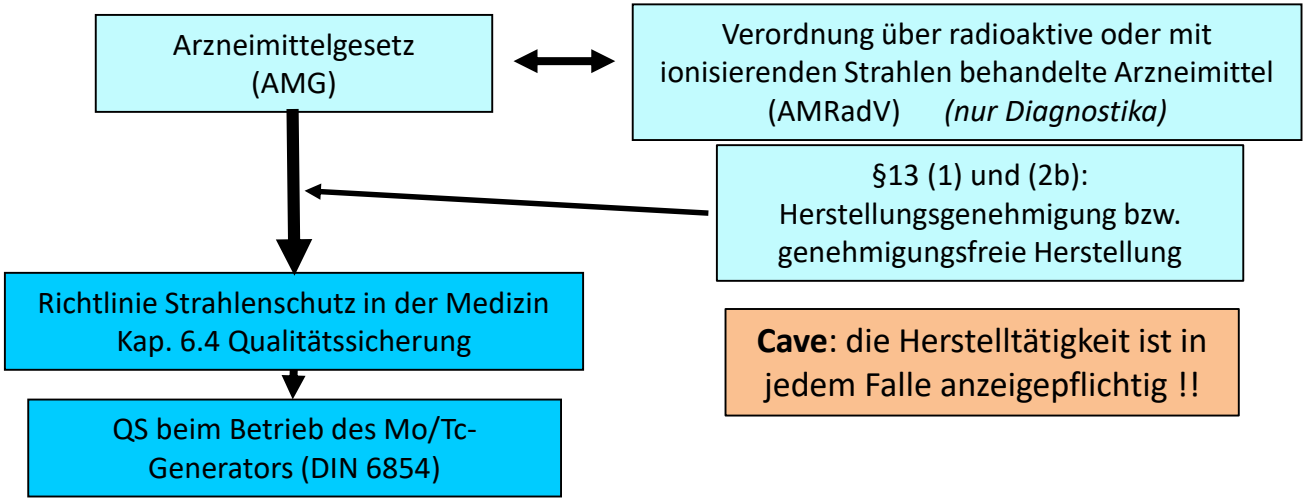
QS beim Betrieb des Mo/Tc-Generators (DIN 6854)

Strahlenschutz

Rechtliche Neuerungen I: AMG-Novelle

Arzneimittelherstellung

… und nach Wegfall des §4a AMG 2009:



Cave: die Herstelltätigkeit ist in jedem Falle anzeigepflichtig !!

Strahlenschutz

Rechtliche Neuerungen II: Neubewertung der Präparation von ^{99m}Tc-Kits: keine Rekonstitution, sondern Herstellung!

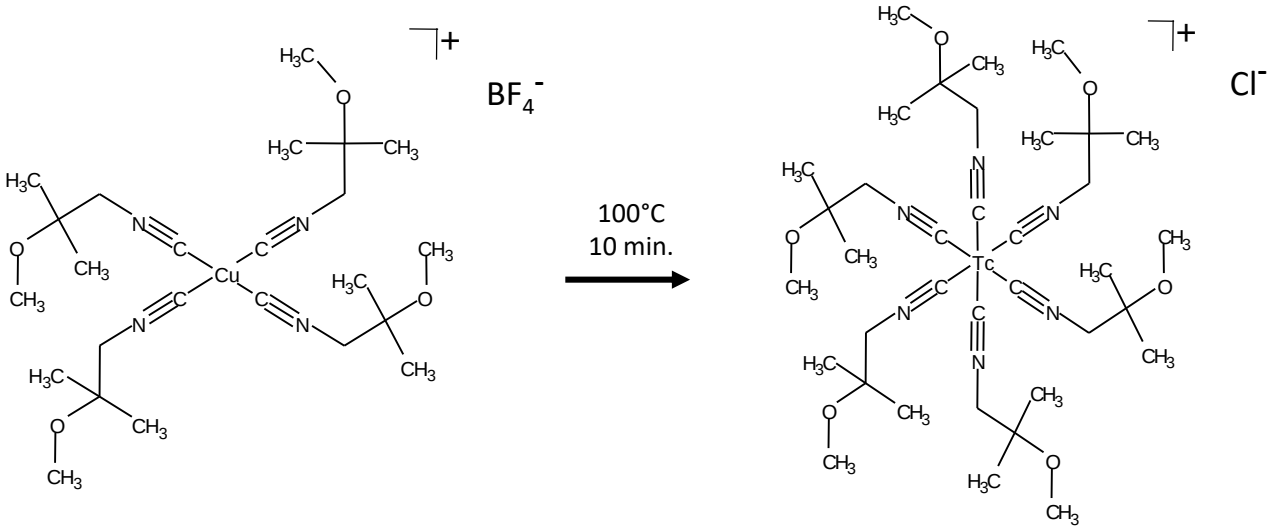
§ 4 Abs. 31 „Rekonstitution“

„Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung am Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.“

Rekonstitution ist ein einfacher Prozess, z.B. das Auflösen, Verdünnen oder Mischen. In jedem Fall muss das Arzneimittel aber schon vorliegen, bevor der Prozess der Rekonstitution erfolgt und darf nicht erst durch den genannten Prozess, zum Beispiel aus einem Wirkstoff oder durch Mischen verschiedener Arzneimittel hergestellt werden.

(vgl. Amtliche Begründung Gesetzentwurf 15. AMG Novelle, DS 16 / 12256)

Beispiel: Sestamibi ($[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$)



➔ *Umkomplexierung zwischen reduziertem $^{99m}Tc^+$ und Cu^+ !*

Gesetzlicher Hintergrund: welche Anforderungen?

DEUTSCHE NORM **Mai 2020**

DIN 6844-1

DIN

ICS 11.040.50; 13.280

Ersatz für
DIN 6844-1:2005-01

5.4.10 Markierungslabor

Die Anforderungen der DIN 25425-1 sind zu erfüllen.

Zusätzlich zu den Anforderungen als Markierungslabor sind bei Herstellung von Radiopharmaka für die Anwendung am Menschen die Anforderungen der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) zu beachten. Über die Notwendigkeit entscheidet die zuständige Arzneimittelüberwachungsbehörde.

Die Kit-basierte Radiochemie zählt nicht als Markierung.

?

Nuk
Teil
amb
und

Nucle
Part
radio

Servic medecine nucléaire –
Partie 1: Règles pour la construction et l'équipement des installations pour une utilisation ambulatoire des matières radioactives non scellées pour le diagnostic et le traitement

Eigenherstellung von ^{99m}Tc-Arzneimitteln mittels zugelassener Markierungskits und Generatoren

Radioaktive Arzneimittel (§§ 2 und 4 AMG)
zur Anwendung am Menschen

↓

Zulassung von Markierungskits und
^{99}Mo/^{99m}Tc-Generatoren nach § 25 AMG

↓

Anzeigepflicht des Anwenders nach § 67 AMG

↓

Anwendung im Rahmen der zugelassenen
Indikationen des ^{99m}Tc-Kits
nach §13 2b AMG
(Eigenherstellung durch den anwendenden Arzt)

Überwachungspflicht nach § 64 Abs. 1: der Anwender hat die Maßnahmen nach den §§ 64 und 65 (Probennahme) zu dulden und die in der Überwachung tätigen Personen bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen (vgl. § 66).

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Radiopharm
zugelassene

Christof Krummeich

Das regulatorische Prinzip der Arzneimittelzulassung

Ausnahmen von der Zulassungspflicht

Eigenherstellung durch den anwendenden Arzt

Der Arzt stellt für seine Patienten unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung selber her. In diesem Fall findet keine Abgabe statt, daher besteht auch keine Zulassungspflicht.

Unabhängig davon benötigt der Arzt keine Herstellungserlaubnis, vgl. § 13 Abs. 2b AMG.

Was muss der Arzt dennoch berücksichtigen?

§ 67 AMG Allgemeine Anzeigepflicht der Arzneimittelherstellung bei der zuständigen Landesbehörde.

§ 69 Abs. 1 Nr. 2. AMG Gewährleistet durch die Überwachung der Landesbehörde, dass das Arzneimittel oder der Wirkstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt ist und die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist.

Vortrag anläßlich de

Gesetzlicher Hintergrund: welche Anforderungen?

Ein Service des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz
sowie des Bundesamts für Justiz – www.gesetze-im-internet.de

Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV)

AMWHV

Ausfertigungsdatum: 03.11.2006

Vollzitat:

"Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist"

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3a G v. 9.8.2019 I 1202

Momentan in der Diskussion bei der Herstellung nach §13 2b:

- wie hoch muss/soll der pharmazeutische Standard bei der Herstellung sein? (Stichwort: GMP*)

*Good Manufacturing Practice (GMP)

Unter Guter Herstellungspraxis versteht man Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen.

Als Schwerpunkte von GMP sind unter anderem die Anforderungen an die Hygiene, an die Räumlichkeiten, an die Ausrüstung, an Dokumentationen und Kontrollen zu nennen.

Nach AMG/AMWHV:

Eine Herstellung muss immer unter der Beachtung der einschlägigen pharmazeutischen Standards, wie sie z.B. im Arzneibuch, in Leitlinien der Europäischen Kommission, von Fachgesellschaften oder auch in Standardwerken der Pharmazeutischen Technologie jedermann zugänglich sind, erfolgen, auch wenn §13 2b anwendbar ist.

Aseptische Herstellung
in einem Reinraum

Problem: Die Anforderungen des AMG und die Realität sind weit voneinander entfernt!!

Nuklearmedizin im Dilemma

Wieviel GMP denn jetzt?

… trotz vieler Vorgaben gibt es sehr unterschiedliche Sichtweisen und Auslegungen durch die lokalen Aufsichtsbehörden,

daher:

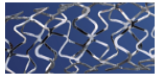
- vollständige Bestandsaufnahme der gesamten Herstelltätigkeit, der räumlichen Bedingungen, Freigabeverfahren, Verantwortlichkeiten, Dokumentation etc., um Rückfragen der Behörde oder Unstimmigkeiten während einer Inspektion zuvor zu kommen

zentrale Koordinierungsstelle der Länder im Arzneimittelbereich:

- Zentralstelle der Länder für den Gesundheitsschutz (ZLG)
- hier die Expertenfachgruppe (EFG) 12 „Radiopharmaka“: Zusammenschluß der GMP-Inspektoren der Bundesländer

https://www.zlg.de/

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



ZLG
Arzneimittel
Deutschland
Qualitätssystem
Glossar
Länderbehörden
Ländergremien
Internethandel und -werbung
Jahresberichte
Europa
International
Service
Medizinprodukte

EFG 12 - Radiopharmaka

Kurzportrait:

Die Anforderungen an die Herstellung radioaktiver Arzneimittel weichen teilweise von denen ab, die an die Herstellung anderer Arzneimittel gestellt werden. Wesentliche Gründe hierfür stellen sowohl die physikalisch bedingte Kurzlebigkeit der Arzneimittel als auch die berechtigten Belange des Strahlenschutzes dar. Das Inverkehrbringen radioaktiver Arzneimittel ist gem. § 7 AMG ebenfalls größeren Beschränkungen unterworfen.

Grundlegende Aufgabe der EFG 12 ist es, Verfahrensanweisungen des Kapitels 7 des Qualitätssicherungshandbuches zu erarbeiten sowie Stellungnahmen zu Anfragen abzugeben, die im Zusammenhang mit der Herstellung und dem Inverkehrbringen radioaktiver Arzneimittel stehen. Die EFG 12 steht damit in enger Wechselbeziehung zur EFG 02, aus der die EFG 12 auch hervorgegangen ist.

Die EFG 12 wurde mit Beschluss der Arbeitsgruppe AATB vom Februar 2009 neu gebildet und setzt sich aus Vertreter/innen der Länderbehörden sowie des BfArM zusammen.

Es ist beabsichtigt, regelmäßig zu aktuellen Themen aus dem Aufgabengebiet Fortbildungsveranstaltungen anzubieten.

(Rico Schulze)

> **Anmeldung erforderlich für den internen Bereich**

Leitung der Expertenfachgruppe

Frau Dr. Michaela Karmann

Regierung von Oberbayern
Maximilianstraße 39
80538 München

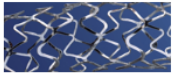
Telefon +49-89-2176-2196
Telefax +49-89-2176-2406
E-Mail > michaela.karmann(at)reg-ob.bayern.de

Kontakt:

E-Mail > EFG12(at)zlg.nrw.de

https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laendergremien/expertenfachgruppen/efg-12-kurzportrait/

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



Dokumente Arzneimittel

Definitionen und Abkürzungen

Dokument	Status	Datum	Download
Glossar für die Arzneimittelüberwachung	öffentlich		interner Link

Fragen-und-Antworten-Papiere

Dokument	Status	Datum	Download
Fragen-und-Antworten-Papier zum Betreiben eines Großhandels mit Arzneimitteln	öffentlich	03/2015	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier zur Überwachung der Herstellung von bestandsspezifischen Impfstoffen	öffentlich	01/2018	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier zur elektronischen Dokumentation in der Apotheke	öffentlich	04/2016	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier: Pflichten und behördliche Überwachung von pharmazeutischen Unternehmern	öffentlich	09/2010	> PDF

Auslegungshilfen

Dokument			
Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) *(beschlossen durch die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen AG AATB)*	öffentlich	07/2018	> PDF
Anlage 1 zur Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln: Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion	öffentlich	02/2018	> DOC

https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente/

Herstellung von Futterungsarzneimitteln aus Arzneimittel-Vormischungen nach § 13 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes

Aide-Mémoire **07120804**	**Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka**	Seite 1 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Ausführungen in diesem AiM:

„…

- gelten in den besonderen Abschnitten (Kap. 3.7) auch für die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG und für die Zubereitung von Radiopharmaka auf Stationen bzw. in Praxen oder in der Nuklearmedizin mittels zugelassener Generatoren und Kits nach Fachinformation,

…“

Kap.3.7. Herstellung und Prüfung durch Ärztinnen/Ärzte gem. §13 Abs. 2b AMG

„… Die Bewertung im Einzelfall, ob die Ärztin/der Arzt ihrer/seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung nachkommt und somit die Voraussetzungen des § 13 Abs. 2b AMG vorliegen, obliegt jedoch der zuständigen Behörde. …“

Veröffentlichung der ZLG von 07/2018

Auslegungshilfe

für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)

Dieses Dokument richtet sich an die pharmazeutischen Überwachungskräfte der Länder und beschreibt die Auslegung der anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 Abs. 8 AMG wie sie von ärztlichen oder andere zur Heilkunde befugten Personen (im Folgenden Arzt/Heilpraktiker genannt) bei der Herstellung von Arzneimitteln zu beachten sind. Insoweit gibt dieses Dokument auch den Ärzten und Heilpraktikern Handlungshilfestellung.

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zu Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Jeder Arzt/Heilpraktiker soll auf der Grundlage einer schriftlichen Risikobewertung (siehe Kapitel 2) unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben (siehe Kapitel 1) die für die individuelle Herstellung einschließlich deren Umgebungsbedingungen angemessenen Bedingungen zur Qualitätssicherung (siehe Kapitel 3) festlegen, anwenden und darüber die erforderlichen Nachweise führen. !

Inhalt der Auslegungshilfe I

insgesamt 35 Seiten

1. Arzneimittelrechtlicher Rahmen
   - 1.1. Grundsätze
   - 1.2. Gesetzliche Vorgaben
   - 1.3. Einschlägige Regelwerke
2. Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia
   - 2.1. Risikobewertung
   - 2.2. Maßnahmen zur Risikominimierung
3. Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia
   - 3.1. Grundsätze der Sicherung der Qualität
   - 3.2. Personal und Schulung
   - 3.3. Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen
   - 3.4. Räume und Einrichtungen
   - 3.5. Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring
   - 3.6. Anforderungen an Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen
   - 3.7. Anforderungen an die Dokumentation
     - 3.7.1. Allgemeine Anforderungen
     - 3.7.2. Systembezogene Dokumentation
     - 3.7.3. Dokumentation der patientenindividuellen Herstellung und Prüfung
   - 3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
     - 3.8.1. Allgemeine Vorgaben
     - 3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe
     - 3.8.3. Anforderungen an Wasser
     - 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten

Inhalt der Auslegungshilfe II

insgesamt 35 Seiten

3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
- 3.8.1. Allgemeine Vorgaben
- 3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe
- 3.8.3. Anforderungen an Wasser
- 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten
- 3.8.5. Hilfsstoffe
- 3.8.6. Primärpackmittel
- 3.8.7. Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe

3.9. Herstellungsprozess und Qualitätsprüfung der Parenteralia
- 3.9.1. Besonderheit bei der Prozessvalidierung von Parenteralia
- 3.9.2. Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel
- 3.9.3. Anforderungen an die Kennzeichnung

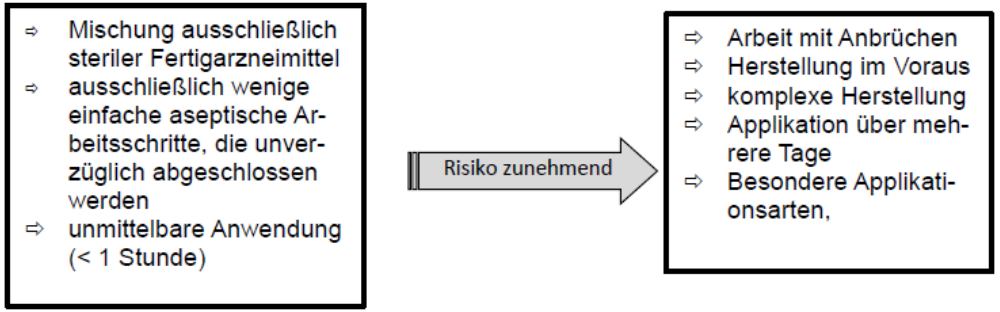
3.10. Anforderungen an die Lagerung / Stabilität

4. Hinweise für ausgewählte Anwendungsfälle
   - 4.1. Rekonstitution von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen
   - 4.2. Herstellung von Mischinfusionen
5. Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird
6. Glossar
7. Literaturhinweise

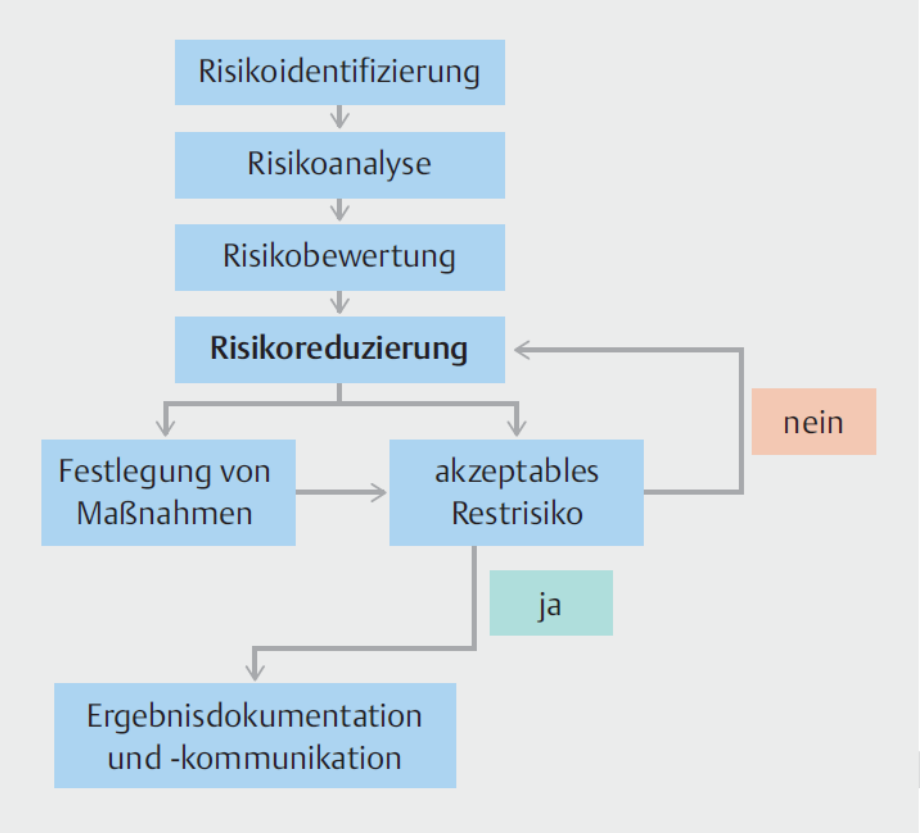
Pkt. 2.: Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia

Jede Herstellung eines Arzneimittels beinhaltet ein eigenes Risiko. Die Maßnahmen zu Risikominimierung sind daher nicht pauschal festlegbar. Eine schriftliche Risikobewertung wird erwartet, wobei diese nicht einzelfallbezogen sein muss. Folgende 4 Grundsatzfragen sind häufig hilfreich, das Risiko eindeutig zu benennen:

- Welche Fehler können auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Fehler auftreten?
- Welche Maßnahmen zur frühzeitigen Entdeckung von Fehlern bestehen (Kontrollstrategien)?
- Was sind die Folgen für den Patienten (Schweregrad)?



Ablaufplan einer Risikobetrachtung:



idealerweise sollte dies für jedes Präparat bzw. jede Präparategruppe durchgeführt werden!

Pkt. 2.1.: Risikobewertung

Risikoklassen bei der Herstellung mit Beispielen von Parenteralia:

Risikoklasse	Beispiele
Niedrig	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität unmittelbar vor der Anwendung (< 1 h) und Applikation ausschließlich i.m., s.c. oder i.v. als Injektion oder Kurzzeitinfusion
Mittel	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität bei hoher Patientenvulnerabilität (z.B. Intensivstation, Neonatologie, Pädiatrie, Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und Applikation intravasal
Hoch	• Komplexer Herstellungsvorgang • CMR[1]-Zubereitungen • TPN-Zubereitungen • Besondere Applikationsformen wie z.B. intrathekal, peridural, intravitreal • Infusionen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung mehr als eine Stunde liegt • Herstellung im Voraus im Rahmen eines individuellen Therapieplans • Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind

Anlage 1 zur Auslegungshilfe:

Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen

Checkliste zur Identifizierung, Bewertung und Reduzierung von Risiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Krankenhäusern und Arztpraxen
Bereich:

Arzneimittel:	Bewertung überprüft durch:	Datum:	Bestätigung/Freigabe:

Risiken, die die Qualität von Parenteralia beeinflussen können	**Bewertung**	**Mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung bei ‚ja'-Antworten**	**Maßnahmen geeignet?**
1. Handelt es sich um eine **komplizierte Zubereitung?** *- mehr als 3 aseptische Konnektierungen erforderlich?* *- die Rekonstitution des klin. Prüfpräparates enthält eine komplizierte Technik, z.B. Transfer von Spritze zu Spritze, Filtration.*	Ja ☐ Nein ☐	☐ Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich ☐ Nutzung von geeignetem Zubehör zur Sicherstellung geschlossener Systeme bei der Zubereitung ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
2. Ist das Produkt **anfällig für mikrobielles Wachstum**? *z.B. Propofol, TPN*	Ja ☐ Nein ☐	☐ Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich ☐ sofortige Anwendung und Reduzierung der Infusionsdauer ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
3. Müssen Teilmengen oder mehrere Behältnisse eingesetzt werden? z.B.: 5 ml aus einem 10ml Vial oder vier 5 ml Ampullen für eine Dosis.	Ja ☐ Nein ☐	☐ Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt? ☐ Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich und Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
4. Enthält die Zubereitung **Prozessschritte** mit direktem Kontakt des Produktes mit der Umgebungsluft? z.B. durch Einsatz von Ampullen *	Ja ☐ Nein ☐	☐ Umstellung auf Vials und geeigneter Systeme bei der Zubereitung, die die Gefahr der mikrobiellen Kontamination minimieren. ☐ Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐

5. Werden **mehrere Fertigarzneimittel** gemischt? - *Ist die Zubereitung in der Packungsbeilage nicht beschrieben?* - *Fehlen Informationen über Inkompatibilitäten?*	Ja ☐ Nein ☐	☐ Genehmigte Protokolle für off-label-use des Arzneimittels ☐ Bereitstellung zusätzlicher Anleitungen für Arzneimittel mit höheren Risiken ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
6. Wird das zubereitete Arzneimittel **zwischengelagert /** nicht sofort angewandt?	Ja ☐ Nein ☐	☐ Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich ☐ Vorgedruckte Etiketten unter Angabe des Patientennamens und der Dosierung ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
7. Wird bei der Zubereitung ein **konzentriertes Arzneimittel** eingesetzt**?**	Ja ☐ Nein ☐	☐ Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt ☐ Wechsel zu Applikations- oder anwendungsfertigen Zubereitungen möglich ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
8. Ist für die Zubereitung eine **komplizierte Berechnung** erforderlich? - Berechnung mit mehr als einem Zubereitungsschritt *(z.B. Serie von Verdünnungen);* *- Umrechnungen der Dosiereinheit erforderlich (z.B. mg in mmol, % in mg);* *- Komplizierte Brüche oder Dezimalstellen?* *- Müssen Korrekturwerte beachtet werden?*	Ja ☐ Nein ☐	☐ Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person und / oder geeigneter Software zur Dosiskontrolle ☐ Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
9. Gibt es ein besonderes therapeutisches oder pharmakologisches Risiko? *z.B. Insulin, Opiate.*	Ja ☐ Nein ☐	☐ Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person ☐ Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung ☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
10. Wirkstoffe mit geringer Stabilität, die spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Zubereitung benötigen wie z.B. **monoklonale Antikörper**?	Ja ☐ Nein ☐	☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐

11. Handelt es sich bei der Dosisform, die zubereitet werden muss, um ein **Pulver, Lyophilisat, eine Suspension oder Emulsion**?	Ja ☐ Nein ☐	☐ Detailvorschrift zur Herstellung erstellt ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐
Risiken für Kreuzkontamination / Mitarbeitergefährdung mit hochtoxischen Substanzen			
12. Ist das Produkt **zytotoxisch** oder anderweitig **gefährlich**?	Ja ☐ Nein ☐	☐ Erweiterte Schutzmaßnahmen, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich ☐ Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja ☐ Nein ☐

Sonstige Maßnahmen zur Risikominimierung:

Produkt für die Zubereitung im Bereich geeignet **JA / NEIN**

ggf. ergänzende Begründung der Entscheidung:

Datum, Unterschrift der verantwortlichen Person (Arzt/Heilpraktiker)

Von der Notwendigkeit, sich intensiv mit den Gebrauchs-informationen auseinanderzusetzen…

Vor Gebrauch sind Klarheit der hergestellten Lösung, der pH-Wert, die Radioaktivität und das Gamma-Spektrum zu überprüfen.

Die Durchstechflasche sollte niemals geöffnet und muss innerhalb der Bleiabschirmung aufbewahrt werden. Die Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen mit einer sterilen, bleiabgeschirmten Spritze durch den Stopfen entnommen werden.

DPD (Teceos®) !!!

Nanoscan® !!!

6. Die radiochemische Reinheit des Endproduktes muss vor der Anwendung am Patienten bestimmt werden. Die radiochemische Reinheit sollte nicht weniger als 95 % betragen.
7. Die Entnahme für die Anwendung muss aseptisch unter der Verwendung einer sterilen Nadel und Spritze erfolgen. Da die Durchstechflaschen Stickstoff enthalten, dürfen diese nicht belüftet werden. Falls wiederholte Entnahmen durchgeführt werden, sollte die Zufuhr von Luft bei Entnahmen aus der Durchstechflasche auf ein Minimum beschränkt werden.

Pkt. 2.2.: Maßnahmen zur Risikominimierung I

Bei der Herstellung von Parenteralia können die Risiken einer mikrobiellen Kontamination, eines Herstellungsfehlers oder einer Fehldosierung z.B. durch folgende Maßnahmen reduziert werden:

- Optimierung der organisatorischen Abläufe, die eine Herstellung unmittelbar vor Anwendung ermöglichen
- Einführung eines separaten Bereichs zur AM-Zubereitung:
  - Herstellung in einem definierten Arbeitsbereich
  - Herstellung in einem Reinraum

Pkt. 2.2.: Maßnahmen zur Risikominimierung II

- Wenn Assistenzpersonal eingesetzt wird, gut verständliche Vorgaben zur Herstellung
- Intensive und regelmäßige Schulung des Assistenzpersonals
- Angemessene Vorgaben zur Bekleidung und Hygiene
- Erstellung eines Hygieneplans für die Ausrüstung, Räumlichkeiten
- …
- Überprüfung von Berechnungen durch eine zweite Person (4-Augen-Prinzip) und / oder einer geeigneten Software
- Begrenzung der Anwendungsdauer
- Festlegung patientenbezogenen Kennzeichnung, z.B. mit Unterstützung durch Etiketten, um Irrtümer zu vermeiden

Pkt. 3.: Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia
Pkt. 3.1.: Grundsätze der Sicherung der Qualität

- Schulung des assistierenden Personals
- Zuständigkeiten und Kompetenzen
- Eignung Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Methoden- und Prozeßvalidierung
- Festlegung und Kontrolle der Hygienebedingungen
- Hygieneplan
- Herstellungsanweisungen
- Herstellungsprotokolle
- Qualitätskontrolle: Prüfparameter und Akzeptanzkriterien
- Stabilität bei Lagerung
- Erfassung von Mängeln und deren Bewertung

Pkt. 3.2.: Personal und Schulung

Der **herstellende Arzt** ist für die Qualität der von ihm zubereiteten Arzneimittel **verantwortlich** und soll über **ausreichende Kenntnisse** Über die Herstellung der jeweiligen Arzneimittel verfügen.
Darüber besteht eine **Nachweispflicht**.

- Kenntnisse und Schulungen rund um die Herstellung
- Hygieneanweisungen und –maßnahmen
- regelmäßige Fort- und Weiterbildungen
- Dokumentation der Schulungen
- Überprüfung des Schulungserfolgs

Pkt. 3.3.: Personalhygiene und Bekleidungs-anforderungen

- Anweisungen zum Hygieneverhalten
- Anforderungen an die Personalhygiene
- und an die Schutzkleidung
- angemessene Umkleideräume
- Handschuhe sollten regelmäßig gewechselt bzw. desinfiziert werden

Pkt. 3.4.: Räume und Einrichtungen

Auf der Grundlage der Risikobewertung wird die Anforderung an die Reinheit der unmittelbaren Umgebung festgelegt:

- die Luftreinheit wird über zwei Kenngrößen definiert:
  - Die Belastung mit Partikeln definierter Größe
  - Die Belastung mit luftgetragenen Keimen
- definierte biologische Grenzwerte für Oberflächen oder Hände
- auch Ausrüstungsgegenstände müssen regelmäßig gereinigt werden (können) und werden mikrobiologisch überprüft.

Pkt. 3.5.: Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikostufe „Niedrig“ wird ein allgemeines Hygiene-Management unter Berücksichtigung der Empfehlungen der KRINKO* für ausreichend bewertet.

Besondere Hygiene-Kontrollen können aber erforderlich sein.

*Kommission für Krankenhaushygiene und Intensivprävention

Pkt. 3.7.: Anforderungen an die Dokumentation (I)

- Eine umfassende Dokumentation umfasst alle Unterlagen und Aufzeichnungen, die im Zusammenhang mit einer Herstellung unter § 13 2b AMG relevant sind.
- Dokumente sollen eindeutig, aktuell, gut lesbar in schriftlicher oder elektronischer Form vorliegen.
- Dokumente, die im Zusammenhang mit einer patientenbezogenen Herstellung erstellt wurden, sind mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Behandlung gem. § 630f BGB aufzubewahren.
- Die gesamte Dokumentation ist gem § 64 Abs. 4 AMG auf Verlangen der zuständigen Überwachungsbehörde vorzulegen.
- Es muss eine vollständige Rückverfolgbarkeit gewährleistet sein.

Pkt. 3.7.: Anforderungen an die Dokumentation (II)

- Durch die Protokollierung der Herstellung gem. § 13 (2b) AMG ist zum einen **die vollständige Rückverfolgbarkeit** aller hierzu erforderlichen Prozesse zu gewährleisten sowie eine **eindeutige Zuordnung des Arzneimittels zu einem Patienten** und zu der **für die Herstellung arzneimittelrechtlich verantwortlichen Person** sicherzustellen.

Pkt. 3.9.2.: Anforderungen an die Qualitätskontrolle

- Art und Umfang der schriftlichen festzulegenden QK richtet sich nach der Komplexität und der Risikoklasse der Arzneimittel.
- Die notwendigen Qualitätskontrollen umfassen in der Regel:
  - Überprüfung des Herstellprotokolls
  - Prüfung gem. Ph.Eur. bzw. der Zulassung (Gebrauchsinformation)
  - Überprüfung des regelmäßigen Hygienemonitorings
  - Beurteilung und Bewertung von aufgetretenen Abweichungen
- Zu Art und Umfang regelmäßiger QK bzgl. der Radiochemischen Reinheit macht z.B. auch die Richtlinie Strahlenschutz schon entsprechende Vorgaben…

Richtlinie Strahlenschutz: Kap. 6.4 weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- Radioaktive Arzneimittel, die mit Hilfe … , hergestellt werden, sind nach den Vorgaben des Herstellers auf Radiochemische Reinheit zu prüfen; ggf. sind die dazu erforderlichen aktuellen Vorgaben vom Hersteller anzufordern.

  ➢ alle verwendeten Kits sind zu überprüfen!

- … mit Prüfungen in geeigneter Frequenz wird sichergestellt, dass eine ausreichende Markierungsausbeute zuverlässig erreicht wird.

  ➢ je nach Art und Häufigkeit der Anwendung festzulegen!

- … insbesondere dann, wenn neue oder veränderte Markierungskits oder Radionuklid-Generatoren beim Verwender eingeführt werden oder Probleme aufgetreten sind.

  ➢ häufigere Prüfungen bei Änderungen im Herstellungsprozess!

RStrlSch: Weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- … die maximale Lagerzeit zwischen Präparation und Applikation am Patienten und längere Standzeiten des Generators müssen hinsichtlich der Auswirkung auf die Markierungsausbeute beurteilt werden können.

  ➢ Kontrollen nach Präparation und nach einigen Std. Standzeit!

- Es sind schriftliche Arbeitsanleitungen für die Markierung und die Qualitätskontrollen der Radiopharmaka vorzuhalten und deren Ergebnisse sind zu dokumentieren.

  ➢ Erstellung von Arbeitsanweisungen für die Labortätigkeit!

- Qualitätskontrollen von zugelassenen Kit-Radiopharmaka sollten für jede neue angebrochene Kit-Charge und anschließend in geeigneter Frequenz erfolgen.

  ➢ je nach Art und Häufigkeit der Anwendung festzulegen!

RStrlSch: Weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- Qualitätskontrollen sind unverzüglich durchzuführen, wenn die klinischen Untersuchungsergebnisse ein Qualitätsproblem vermuten lassen.
  - ➢ Aufdecken von Fehlern und deren Beseitigung im Rahmen der QS!

- Im Regelfall soll die vom jeweiligen Hersteller empfohlene Qualitätskontrollmethode verwendet werden. Sofern andere Methoden zur Anwendung kommen, sind diese gegen die vom Hersteller empfohlene Methode zu validieren. Die Unterlagen über diese Gegenvalidierung sind aufzubewahren.
  - ➢ Sehr schwer in der Praxis umzusetzen!
  - ➢ Unterstützung durch die Hersteller notwendig!

Umsetzung in die Praxis

Folgende organisatorische Maßnahmen sollten deshalb in Praxis/Klinik etabliert werden:

- aktuelle Aufstellung aller verwendeten Kits (Hersteller) und Häufigkeit der Anwendung
- Erstellung von Arbeitsanleitungen (SOP‘s) für Präparation und Qualitätskontrolle
- eine allg. SOP für den Umgang mit Radiopharmaka (Arbeiten im Labor, Lagerung, Umgang mit Abweichungen)
- Festlegung der durchzuführenden Qualitätskontrollen
- Dokumentation von Herstellung **und** Qualitätskontrolle
- werden andere als vom Hersteller empfohlene QK-Methoden verwendet, so sollte ein Nachweis zur „Gleichwertigkeit der Methoden“ vorliegen

Liste der zu erstellenden Dokumente:

allg. Dokumente, für alle Kit's gültig

SOP mit Vorgabe der kit-spezifischen Prüffrequenzen und der zusätzlich geforderten QK

+

empfohlen: arbeitstägliche Dokumentation der Kit-Ansätze

kit-spezifisch

SOP zur Präparation des Kits

SOP zur QK des Kits*

Dokumentation der QK-Ergebnisse

*wenn nicht die Hersteller QK-Methode zur Anwendung kommt, Beleg der Gleichwertigkeit der Alternativ-methode!

Betreiber = herstellender Arzt

empfohlen: allg. SOP für das Labor

Inhalt der allg. SOP:
Zugangsregelung zum Labor
Verantwortlichkeiten
Umgang mit Radioaktivität
Lagerung Kits und Material
Mo/Tc-Generator
Hygiene
Dokumentation
u.v.a.m.

Mindestens erforderliche Arbeitsanweisungen/SOP's für Mitarbeiter für die Herstellung von Tc-Präparaten im GMP-Umfeld

1. Masterdokument
2. Hygiene-Vorschriften für das Arbeiten im Labor
3. Mikrobiologische Umgebungskontrolle
4. Allg. Arbeitsvorschrift Markierung und QK Tc-Kits
5. Markierungsanweisung 99mTc-XY (je Präparat)
6. Prüfanweisung 99mTc-XY (je Präparat)
7. Reinigungsprotokoll
8. Schulungsdokumentation
9. Autorisierung aller Dokumente durch den Betreiber

Fazit

- Wie in nahezu allen Bereichen bekommen Begriffe wie Qualitäts-, standard, -sicherung, -management zunehmend mehr Bedeutung
- Das Arbeiten im Heißlabor mit/unter pharmazeutischen Standards wird von den Aufsichtsbehörden vorausgesetzt
- Die dort erhobenen Anforderungen sind gestiegen, sie sind aber durchaus realisierbar, gerade bauliche Maßnahmen lassen sich durch eine intelligente Risikobewertung vermeiden
- Natürlich wird die Patientensicherheit wird erhöht, allerdings verlangt eine regelkonforme Herstellung eine gründliche Vorbereitung
- Die Auslegungshilfe der ZLG ist eine praktikable Hilfe, einige nuklearmedizinische Besonderheiten sind aber zu berücksichtigen
- Mit den Vorgaben zur Herstellung und QK in der Richtlinie ist man mit den Anforderungen der Pharmaaufsichtsbehörden nahezu konform

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!