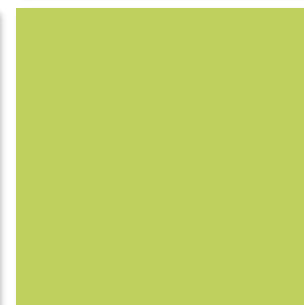
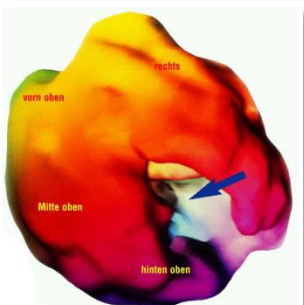
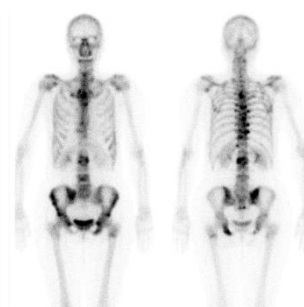


Radiochemische Reinheit und Kit-Präparation

- Qualitätssicherung bei der Herstellung von Radiopharmaka

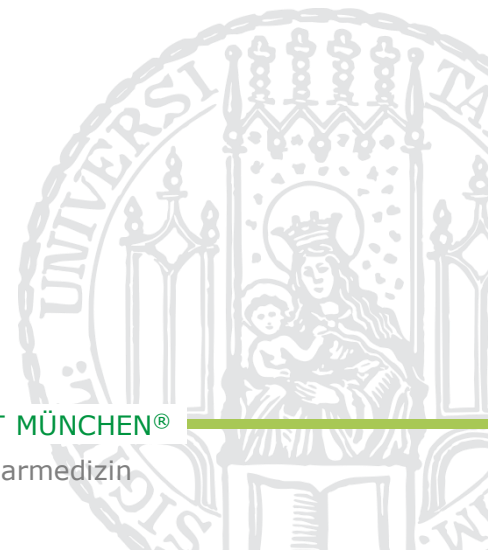
Franz Josef Gildehaus, München

39. Jahrestagung der Bayerischen Gesellschaft für
Nuklearmedizin, Nürnberg 06.-07. Juli 2018



Übersicht

- Definition Radiopharmaka nach AMG
- rechtliche Situation für die Radiopharmaka-Herstellung
- Neuerungen mit Inkrafttreten der 15.Novelle des AMG
- der Begriff Rekonstitution und die Auswirkungen
- Ansätze des Strahlenschutzes
- Qualitätssicherung in der Richtlinie
- neue Anforderungen
- praktische Umsetzung
- Zusammenfassung und Fazit



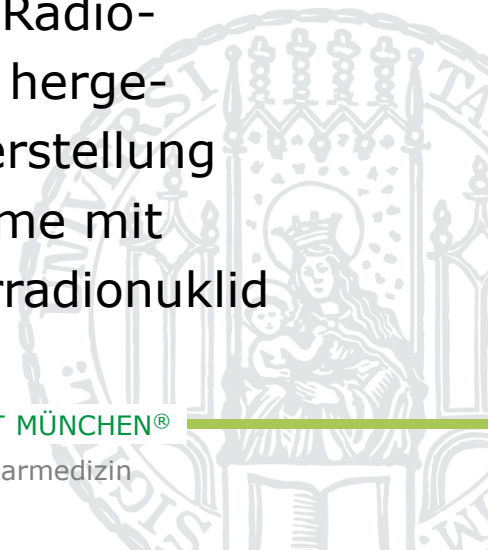
Definition lt. Arzneimittelgesetz (AMG): Was sind radioaktive Arzneimittel?

Arzneimittelgesetz von 07/2009– „AMG neu“

§ 4 Abs. 8

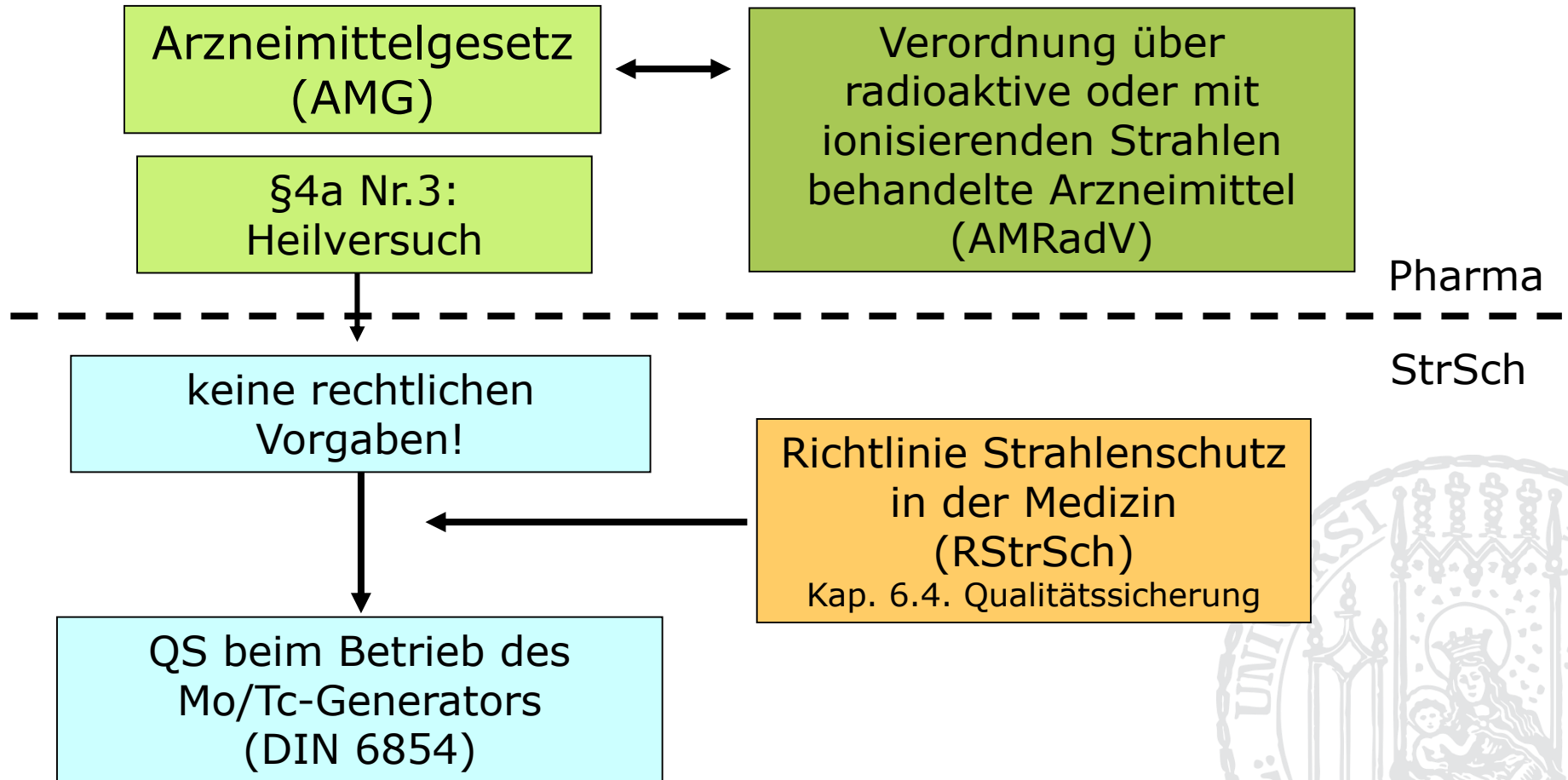
Radioaktive Arzneimittel sind Arzneimittel, die radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaft angewendet zu werden; ...

... als radioaktive Arzneimittel gelten auch für die Radiomarkierung anderer Stoffe vor der Verabreichung hergestellten Radionuklide (Vorstufen) sowie die zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln bestimmten Systeme mit einem fixierten Mutterradionuklid, das ein Tochterradionuklid bildet (Generatoren).



Rechtliche Situation ...

vor Inkrafttreten des neuen AMG:



Arzneimittelgesetz

„AMG alt“, vor der 15. Novelle

§ 4 a, Nr. 3 (alt, heute ungültig)

Dieses Gesetz findet keine Anwendung auf ...

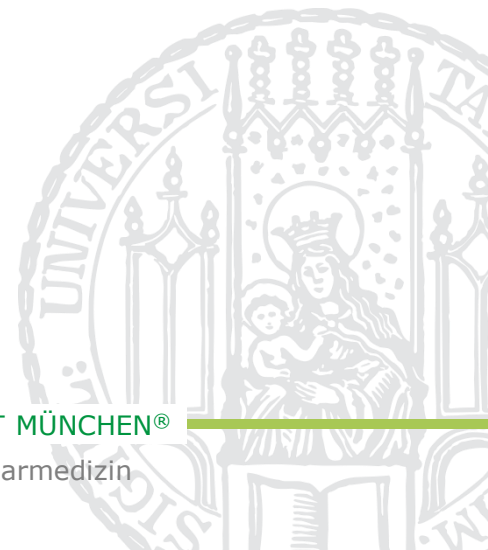
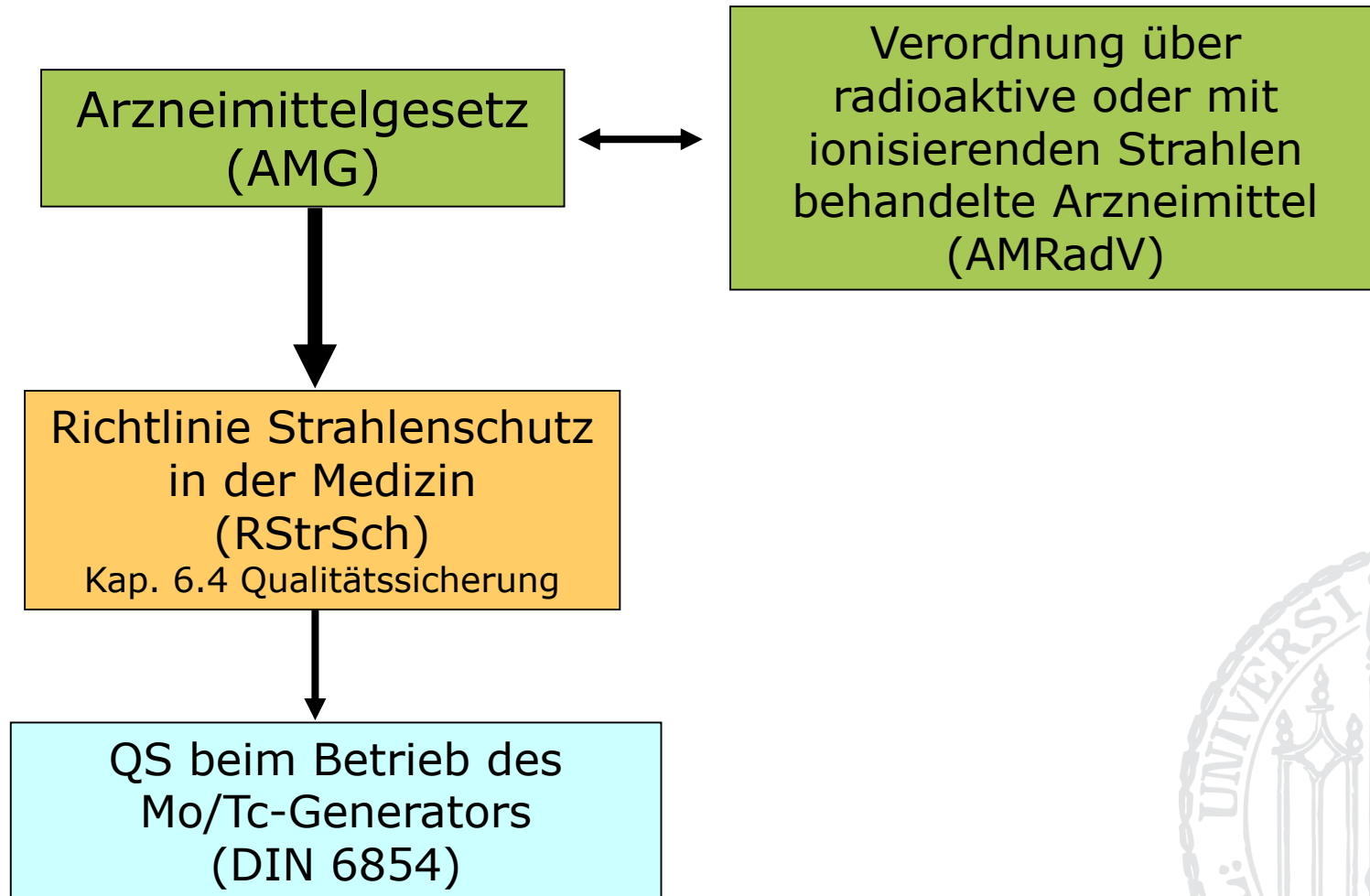
3. **Arzneimittel, die ein Arzt, ...**, bei Mensch oder Tier **anwendet**, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, ..., hergestellt worden sind.

Die Eigenherstellung von Tc-Kits, einigen PET-Radiopharmaka oder Radiotherapeutika war unter diesem „Heilversuchs-Paragrafen“ abgedeckt! Daher keine weitere rechtlichen Regelungen über das AMG.



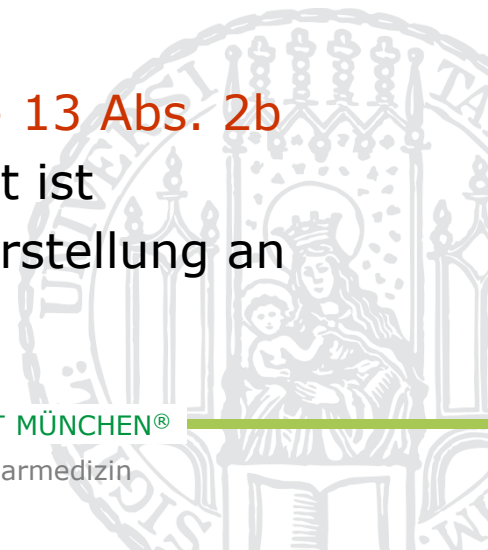
Rechtliche Situation ...

mit Inkrafttreten des neuen AMG 2009 und der RStrSch 2011:



Was ist neu, nach Abschaffung des §4a Nr.3 ?

- Das **AMG** muss **jetzt beachtet** werden !
- **Anzeigepflicht** bei der zuständigen Überwachungsbehörde nach § 67.
- **Überwachung** durch die zuständigen Behörden gem. § 64.
- Wer der Überwachungspflicht nach § 64 Abs. 1 unterliegt, hat die Maßnahmen nach den §§ 64 und 65 **zu dulden** und die in der Überwachung tätigen Personen **bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen** (vgl. § 66).
- **Dies ist unabhängig von der Regelung des neuen § 13 Abs. 2b** (Befreiung von der Herstellungserlaubnis). Der Arzt ist Hersteller und Anwender und muss sich bei der Herstellung an pharmazeutische Standards halten!



Ist der neu geschaffene §13 Abs.2b ein Ersatz für den abgeschafften §4a Nr.3 ?

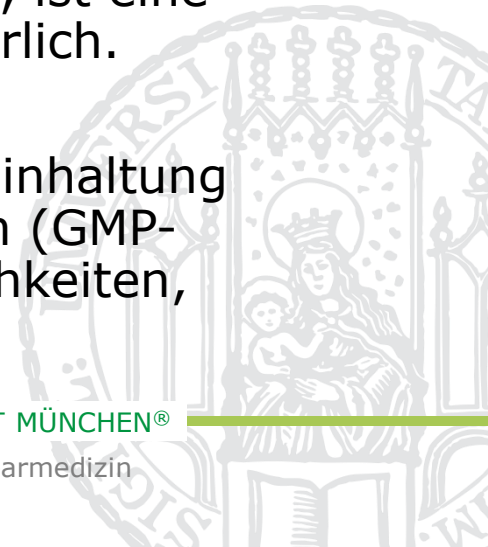
Nein!

Da jetzt auch Arzneimittel, die unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des Arztes hergestellt werden, der Anzeigepflicht und Überwachung durch die Aufsichtsbehörden unterliegen.

aber:

Soweit die Voraussetzungen des § 13 Abs. 2b gelten, ist eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 nicht erforderlich.

Ergebnis: „weniger“ regulatorischer Aufwand, aber Einhaltung der anerkannten pharmazeutischen Regeln (GMP-Problematik hinsichtlich Personal, Räumlichkeiten, Produktionsausstattung etc.)



Radiomarkierung zugelassener Kits mit $[^{99m}\text{Tc}]$ Pertechnetat: eine Rekonstitution ?

§ 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)



Radiomarkierung zugelassener Kits mit $[^{99m}\text{Tc}]$ Pertechnetat: eine Rekonstitution ?

$^{99m/99}\text{Tc}$ -Radiopharmakon

+ Oxidationsmittel
z.B. Luftsauerstoff

↓ ↑

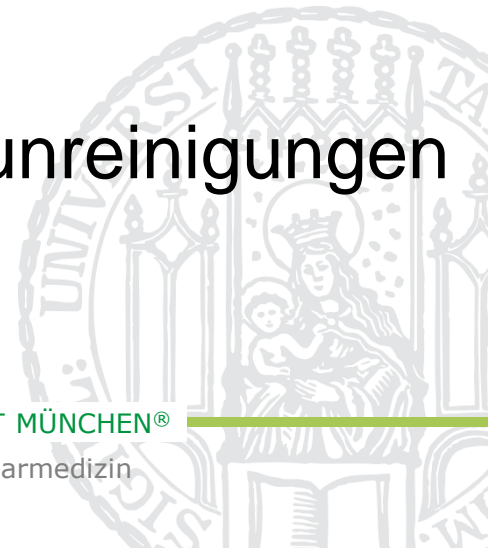
+ Sn(II)-Chlorid
+ Ligand

$^{99m/99}\text{Tc}$ -Pertechnetat

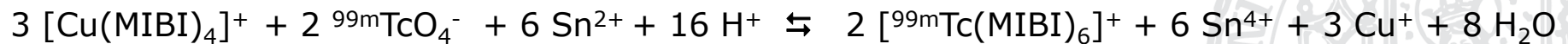
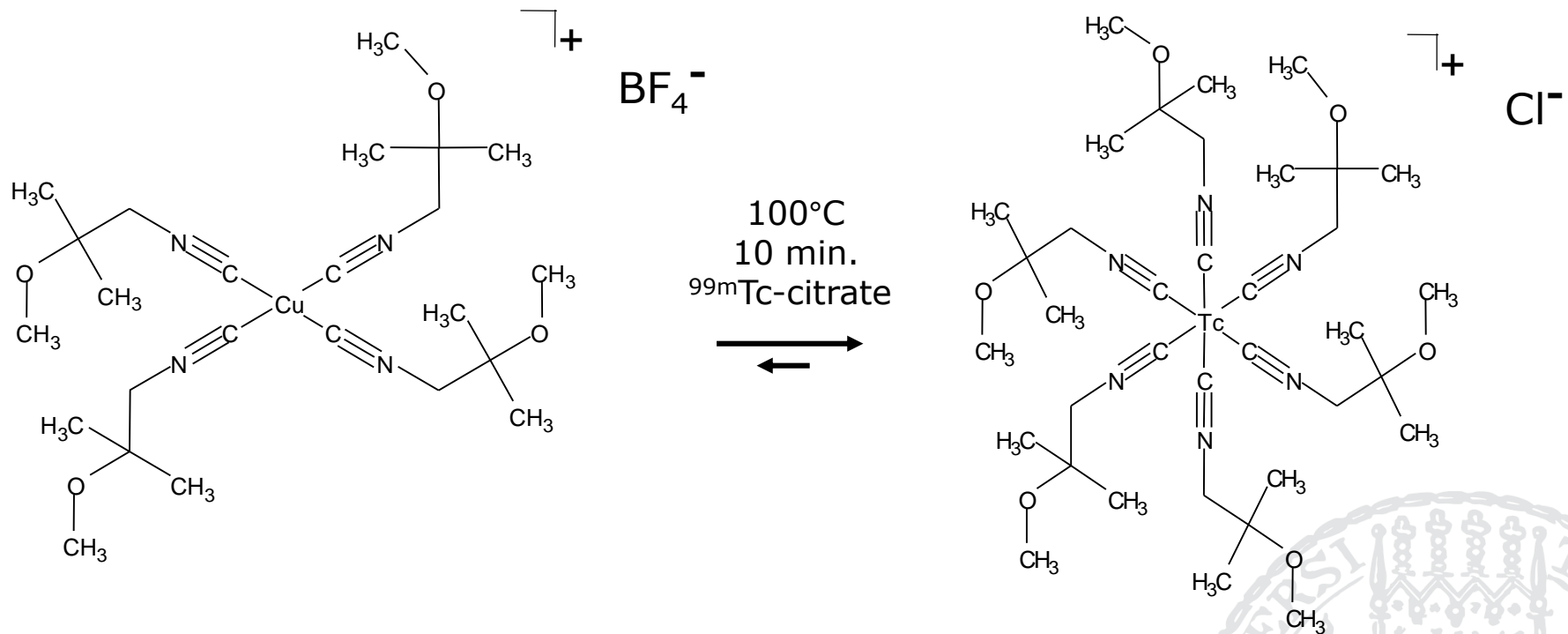
+ Sn(II)-Chlorid

$^{99m/99}\text{Tc}$ -Kolloid

andere $^{99m/99}\text{Tc}$ -Verunreinigungen



Beispiel: [^{99m}Tc]MIBI – Rekonstitution ?

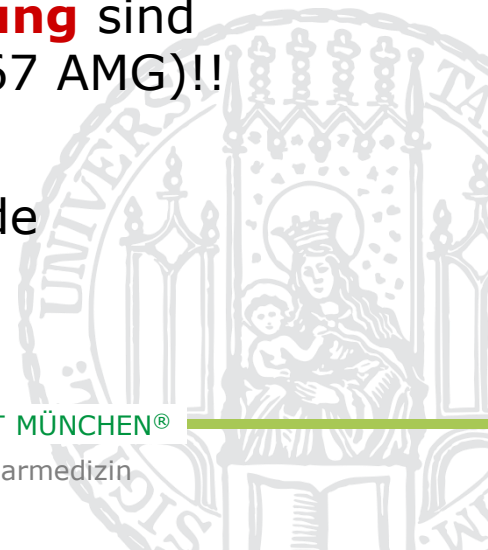


➔ *Umkomplexierung zwischen reduziertem ^{99m}Tc⁺ und Cu⁺ !*

Die Herstellung von Tc-Kits unterliegt daher dem AMG!

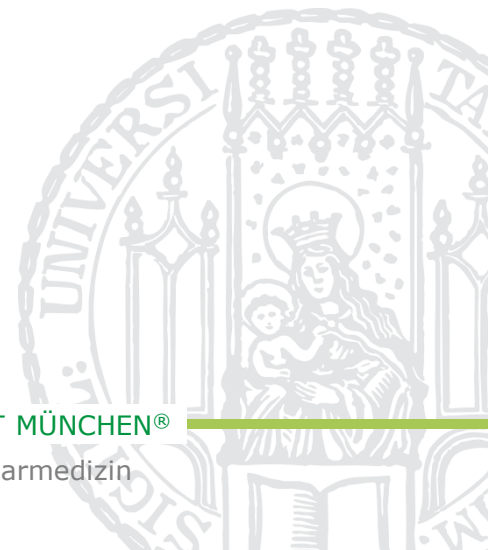
Das BMG hat aber im Januar 2010 eindeutig festgestellt:

- die **Rekonstitution** eines Arzneimittels bedeutet nur das Auflösen, Verdünnen oder Mischen eines Arzneimittels
- bei der Zugabe eines Eluats zu einem Kit wird aber ein **neues Arzneimittel** hergestellt (chemische Synthese)
- die so hergestellten Arzneimittel sind zwar von der Zulassung ausgenommen, aber die **Tätigkeiten der Herstellung** sind **anzeigepflichtig** und **überwachungspflichtig** (§67 AMG)!!
- formlose Meldung an die zuständige Aufsichtsbehörde (Bezirksregierung)



Momentan in der Diskussion

- wie hoch muss/soll der pharmazeutische Standard bei der Herstellung sein?
- zuständig: **Zentralstelle der Länder für den Gesundheitsschutz (ZLG)** hier die **Expertenfachgruppe (EFG) 12 „Radiopharmaka“**, ein Gremium der GMP-Inspektoren, die entsprechende Empfehlungen erstellt.
- evtl. sollte auch der Begriff „Rekonstitution“ nochmals mit dem BMG diskutiert werden?



Was sagt die Richtlinie StrSch in der Medizin?

Anforderungen, die in der Richtlinie erhoben werden bezüglich der Anwendung radioaktiver Arzneimittel:

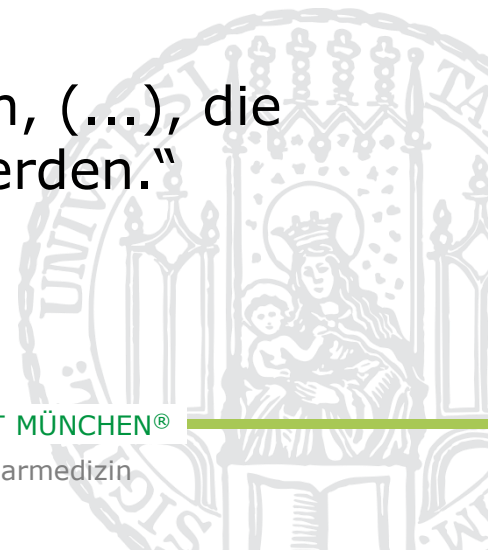
- 6.4 Qualitätssicherung bei der Anwendung radioaktiver Arzneimittel

- **Besonderheit:** verlangt wird ein umfangreiches System zur Qualitätssicherung mit umfassenden Qualitätskontrollen aller benutzten Kits

- zusätzlicher Verweis:
radioaktive Arzneimittel fallen unter das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Medizinproduktegesetz (MPG)

Die Richtlinie StrSch unterscheidet zwischen...

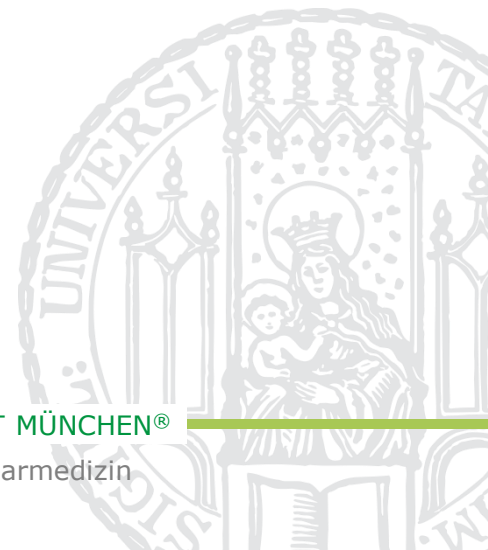
- (I) „ ... gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln,
- (II) radioaktiven Arzneimitteln, die mit Hilfe eines (...) zugelassenen Markierungskits vom Anwender selbst hergestellt werden,
- (III) sonstigen radioaktiven Arzneimitteln, (...), die vom Anwender selbst hergestellt werden.“



Markierungskits

- Prüfung auf einen Molybdändurchbruch bei Inbetriebnahme eines Technetium-Generators

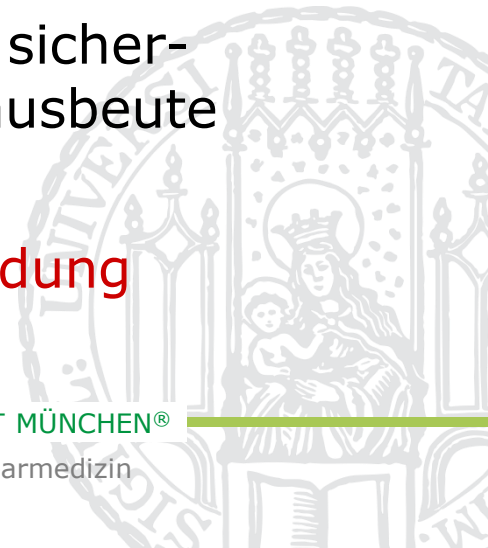
(DIN 6854) → Generator gilt als Arzneimittel



Die neue Richtlinie StrSch

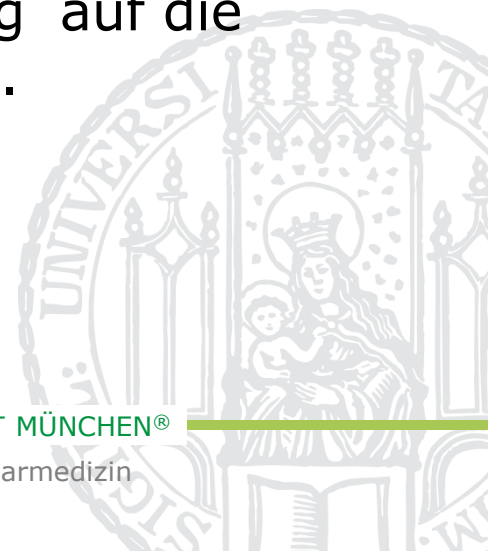
Weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung In der neuen Richtlinie StrSch (gültig seit 1.11.2011):

- 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!**



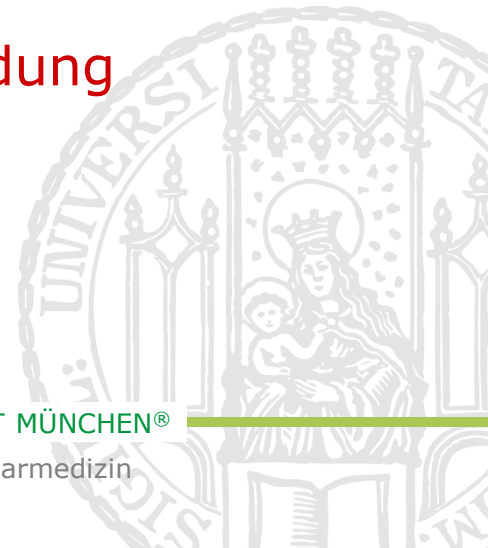
Die neue Richtlinie StrSch

- ... insbesondere dann, wenn neue oder veränderte Markierungskits oder Radionuklidgeneratoren beim Verwender eingeführt werden oder Probleme aufgetreten sind.
 - häufigere Prüfungen bei Veränderungen in der Herstellung!
- ... 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 Stunden Standzeit!



Die neue Richtlinie StrSch

- Es sind schriftliche Arbeitsanleitungen für die Markierung und die Qualitätskontrollen der RP vorzuhalten und deren Ergebnisse sind zu dokumentieren.
 - **umfassende Dokumentation der 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!**



Die neue Richtlinie StrSch

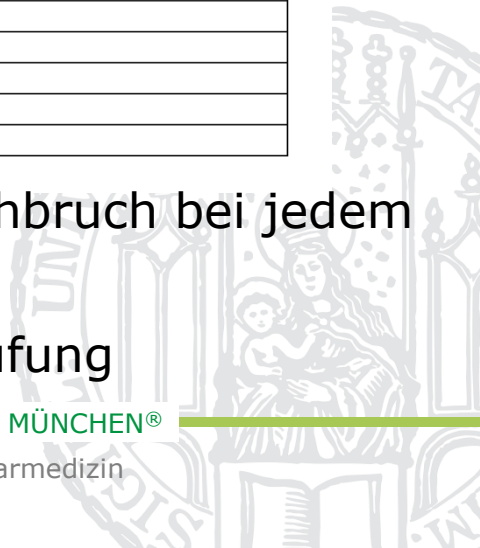
- Qualitätskontrollen sind unverzüglich durchzuführen, wenn die klinischen Untersuchungsergebnisse ein Qualitätsproblem vermuten lassen.
 - Aufdecken von Fehlern und deren Beseitigung im Sinne einer Qualitätssicherung!
- Im Regelfall soll die vom jeweiligen Hersteller empfohlene Qualitätskontrollmethode 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 (Labor-)Praxis

Generator-Aufstellung und Bedienung

Praxis / Klinik: _____			Formblatt zur Kontrolle auf Molybdändurchbruch				
			Die Aktivitätsanzeige des Eluats im „Bleibehälter Mo-Durchbruch“ darf im ^{99m}Tc -Fenster gemessen 0,04% der Anzeige des ungeschirmten Eluats nicht übersteigen!				
Datum	Generator	Zeit	Messung Eluat (GBq)	Untergrund (MBq)	Messung Eluat mit Bleiabschirmung (MBq)	Verhältnis / Durchbruch <0,04%	Unterschrift

- kann auch als Elutionsbuch dienen, wenn Mo-Durchbruch bei jedem Eluat durchgeführt wird!
- evtl. Erweiterung um die visuelle und Funktionsprüfung



Umsetzung in die (Labor-)Praxis

Erstellung von Arbeitsanweisungen für die Herstellung von Tc-Kits

Präparation von Radiopharmaka Übersicht II

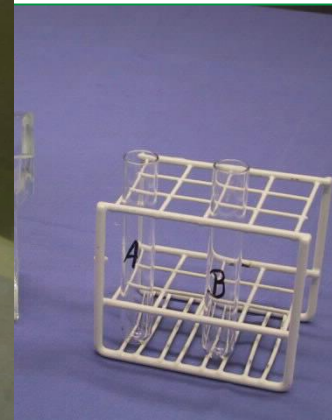
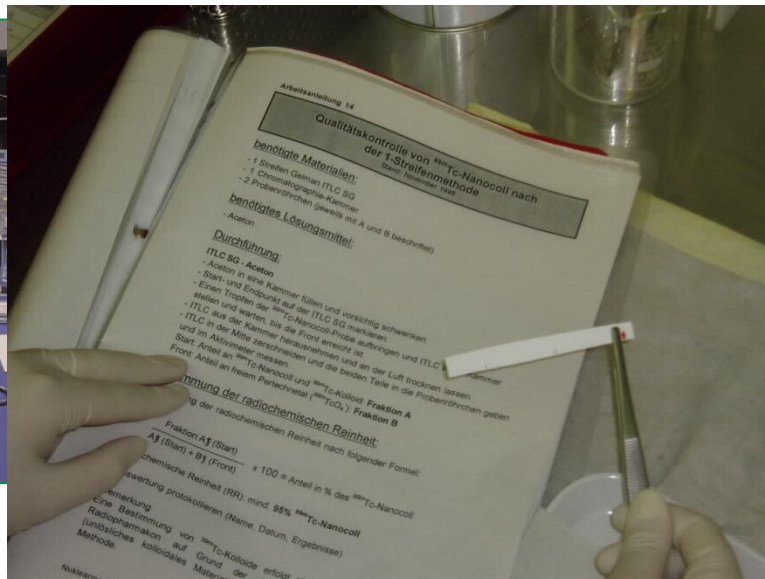
Kit	Hersteller	Aktivität pro Ansatz	Volumen	Inkubationszeit	Stabilität	Bemerkungen	Patienten-dosis
^{99m} Tc-MAASOL	GE Health	1,5 – 3,0 GBq Pertechnetat	4-8 ml	5 min.	8 h	Schaumbildung vermeiden; vor Entnahme schütteln	90 MBq
^{99m} Tc-MAG3	Covidien	max 1,1 GBq Pertechnetat	10 ml	10 min 100°C	6 h	10 min. bei 100°C kochen, dann abkühlen lassen	40 MBq NCI 70 MBq Niere stat. 120 MBq Funktion 150 MBq T-Niere
^{99m} Tc-MIBI	Cisbio	max. 7,4 GBq	3 ml	10 min 100°C	6 h	abkühlen lassen	250 MBq Stress Myo. 650 MBq Ruhe Myo. 700 MBq GK 350 MBq Neben-SD
^{99m} Tc-Nanocoll	GE Health	max. 5,5 GBq (bei Lymphabfluß mit 600 MBq ansetzen)	1-5 ml (1,2 ml)	10 min.	6 h		80 MBq obere Extr. 110 MBq untere Extr. 4 x 25 MBq Mamma 800 MBq Kn.-Mark

Umsetzung in die (Labor-)Praxis

Erstellung von Arbeitsanweisungen für die Qualitätskontrolle von Tc-Kits

für jedes Radiopharmakon ist eine Arbeitsvorschrift für die Qualitätskontrolle anzufertigen

- aus dieser sollte eindeutig hervorgehen, unter welchen Umständen und
- wie die Qualitätskontrolle durchgeführt wird
- wie die Dokumentation erfolgen soll



Umsetzung in die (Labor-)Praxis

Erstellung von Arbeitsanweisungen für die Qualitätskontrolle von Tc-Kits

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinikum der Universität München

Campus Großhadern und Campus Innenstadt

Qualitätskontrolle Radiopharmaka Quartal 2/2012 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin - Campus Großhadern

Radiopharmakon	Kontrolle	April								Mai								Juni										
		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		K D T		
		W 1	W 2	W 3	W 4	W 1	W 2	W 3	W 4	W 1	W 2	W 3	W 4	W 1	W 2	W 3	W 4	W 5	W 1	W 2	W 3	W 4	W 5	W 1	W 2	W 3	W 4	W 5
DPD	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)			x			x				x			x					x										
DTPA	1 / Monat																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)					x						x											x						
MAG 3	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)		x			x					x			x					x				x						
ECD (Neurollite)	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)					x						x											x						
Tetrofosmin (Myoview)	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)		x								x												x						
MAA	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)			x								x												x					
Nanocoll	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)							x						x													x		
Schwefelkolloid	bei Ansatz																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)																												
Anti Granulozyt	bei Ansatz																											

bei jedem 2. Ans



Umsetzung in die (Labor-)Praxis

Dokumentation der Ergebnisse zur Qualitätskontrolle.
Hier nach Vorgabe der Ärztlichen Stelle Bayern:

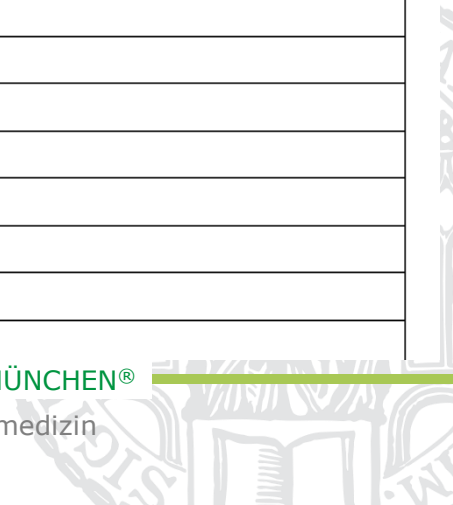
Dokumentation der Qualitätskontrolle

Betreiber:	Kit:
------------	------

Prüfmethode:	Hersteller:
--------------	-------------

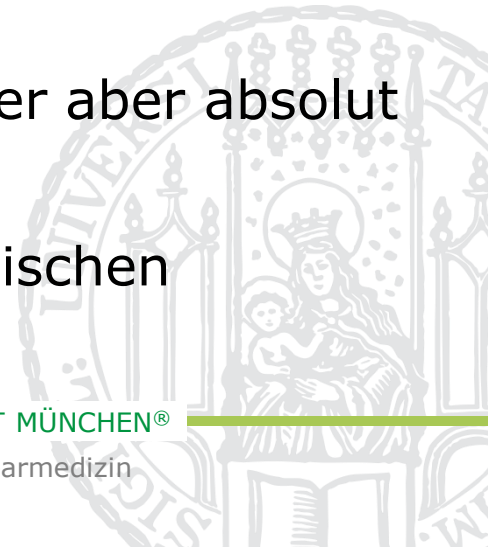
Berechnungsformel:	Referenzwert der radiochemischen Reinheit: Mind. %
--------------------	--

Datum	Kit Ch.-Nr.	Zeitpunkt des Ansatzes	Fraktion A	Fraktion B	Fraktion C	Radiochemische Reinheit	Freigabe / Unterschrift



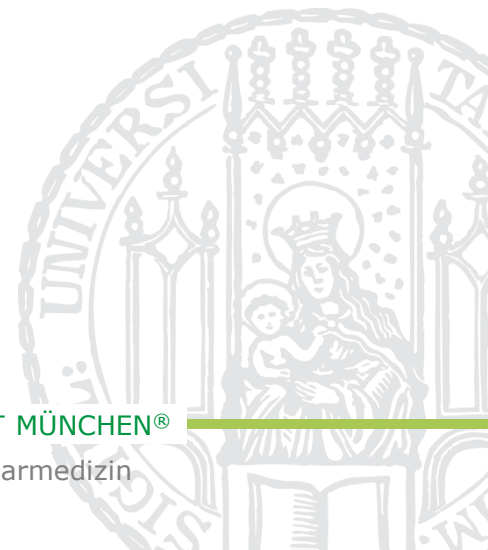
Zusammenfassung

- Das AMG muss auch bei der Präparation von Tc-Kits beachtet werden. Die Anforderungen an die Anwender werden steigen.
- Anzeigepflicht bei der zuständigen Überwachungsbehörde nach § 67, da es sich um eine Herstellung handelt.
- Überwachung durch die zuständigen Behörden gem. § 64.
- Die Anforderungen des AMG stellen für die Anwender in der Nuklearmedizin eine hohe Hürde da.
- Die neue Richtlinie Strahlenschutz kann man als Kompromiss verstehen, verschärft aber die Anforderungen.
- Als gemeinsamer Standard für alle Bundesländer aber absolut notwendig (ÄS haben das nicht erreicht).
- Umsetzung nur möglich in Zusammenarbeit zwischen Anwendern, ÄS und der Industrie.



Fazit

- Die neuen Vorgaben stellen einen Mehraufwand für den Anwender dar.
- Diese Anforderungen bedingen Zeit und Kosten, sind aber erfüllbar.
- Für die Umsetzung durch die Anwender fehlt es aber noch an entsprechenden Hilfen. Die fehlende Standardisierung verunsichert zusätzlich den Anwender.
- Eine einheitliche Interpretation der Vorgaben, z.B. durch die Ärztlichen Stellen, wäre daher hilfreich.



VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Dr. Franz Josef Gildehaus

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Radiopharmazie-Centrum

Telefon: 089 / 4400 69944

E-Mail: Franz.Gildehaus@med.uni-muenchen.de

Internet: www.klinikum.uni-muenchen.de

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
AG Radiopharmazeutische Chemie

