

Guide complémentaire
Autorisation d'un produit radiopharmaceutique

Numéro d'identification: ZL000_00_034

Version: 2.1

Date de validité: 24.05.2023

Sommaire

Guide complémentaire	1
1 Terminologie, définitions, abréviations	4
1.1 Terminologie et définitions	4
1.1.1 Produits radiopharmaceutiques	4
1.1.2 Produits radiodiagnostiques	5
1.1.3 Produits radiothérapeutiques	5
1.1.4 Produits radiopharmaceutiques présentant un risque élevé.....	5
1.1.5 Commission des produits radiopharmaceutiques (COPR).....	5
1.2 Abréviations.....	6
2 Introduction	7
2.1 Bases légales	8
3 Objet	8
4 Champ d'application	9
5 Description	9
5.1 Principes d'examen des demandes et exigences générales	9
5.1.1 Principes d'examen des demandes	9
5.1.2 Produits radiopharmaceutiques novateurs (produits radiodiagnostiques et radiothérapeutiques).....	10
5.1.3 Produits radiodiagnostiques	10
5.1.4 Autorisation simplifiée de produits radiopharmaceutiques	11
5.1.4.1 Produits radiopharmaceutiques contenant des principes actifs utilisés depuis au moins 10 ans (« well established use », WEU)	11
5.1.4.2 Produits radiopharmaceutiques autorisés à l'étranger	12
5.1.4.3 Produits radiopharmaceutiques contenant des principes actifs connus (PAC avec/sans innovation).....	13
5.1.4.4 Produits radiopharmaceutiques avec le statut de médicament orphelin (ODS).....	13
5.1.5 Radioprotection	13
5.1.6 Exclusivité des données	14
5.1.7 Information sur le médicament.....	14
5.1.8 Pharmacovigilance	14
5.2 Délais	14
5.3 Émoluments	14
5.4 Exigences relatives aux documents à fournir	15

5.4.1	Exigences générales	15
5.4.2	Documents administratifs (module 1 CTD / partie I NTA).....	15
5.4.3	Résumés (« overviews » et « summaries » ; module 2 CTD / partie II NTA).....	15
5.4.4	Qualité (module 3 CTD / partie II NTA)	16
5.4.4.1	Directives.....	16
5.4.4.2	Principes actifs	16
5.4.4.3	Composition de la préparation	16
5.4.4.4	Spécifications	16
5.4.4.5	Utilisation, prescriptions relatives au marquage et contrôle de la qualité	17
5.4.4.6	Pureté du radionucléide, pureté radiochimique, pureté chimique	17
5.4.4.7	Virologie (y compris prions), teneur en ADN	18
5.4.4.8	Récipients, seringues et accessoires.....	18
5.4.4.9	Stabilité	18
5.4.4.10	Préparations cliniques à l'étude	18
5.4.5	Préclinique (module 4 CTD / partie III NTA).....	18
5.4.5.1	Directives.....	18
5.4.5.2	Données relatives à la toxicologie et à la pharmacologie.....	19
5.4.6	Clinique (module 5 CTD / partie IV NTA)	19
5.4.6.1	Directives.....	19
5.4.6.2	Choix et schéma des études.....	19
5.4.6.3	Produits radiodiagnostiques	20
5.4.6.4	Produits radiothérapeutiques	20
5.4.6.5	Expérience tirée de la surveillance après la mise sur le marché (PMS), si le produit est déjà autorisé à l'étranger	21
5.4.6.6	Exposition aux rayonnements.....	21
5.4.6.7	Immunogénicité	21
6	Annexe	22
6.1	Aspects particuliers de certains groupes de produits	22
6.1.1	Produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.....	22
6.1.2	Trousses de marquage, kits	22
6.1.3	Générateurs	23
6.1.4	Préparations destinées à la TEP	23
6.1.5	Préparations contenant un entraîneur.....	25
6.1.6	Précurseurs	26

6.1.7	Préparations sanguines	26
6.2	Principes actifs des produits radiopharmaceutiques bénéficiant du statut de « well established use »	26
6.3	Documentation d'autorisation pour les produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actif (NAS)	27
6.3.1	Documentation	27
6.3.2	Études précliniques et cliniques menées avec des produits radiodiagnostiques	34
6.3.3	Études précliniques et cliniques menées avec des produits radiothérapeutiques	36
6.3.4	Contrôle de la sécurité opérationnelle des générateurs	36

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Produits radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments qui contiennent des radionucléides dont les rayonnements sont utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Leur présence peut être détectée de manière externe au moyen d'instruments de mesure appropriés (produits radiodiagnostiques) en raison de leur marquage radioactif ; celui-ci peut également être exploité pour exercer un effet thérapeutique sur certains organes cibles (produits radiothérapeutiques).

L'annexe 1 de l'ordonnance sur la radioprotection (ORaP) définit comme suit les produits radiopharmaceutiques :

Sont réputés produits radiopharmaceutiques au sens de cette ordonnance, notamment :

- les produits pharmaceutiques qui contiennent, sous forme directement utilisable, un ou plusieurs radionucléides destinés à une utilisation médicale (**radiopharmaceutiques prêts à l'emploi**) [p. ex. capsules de ^{131}I] ;
- les composants non radioactifs (kits) qui sont utilisés pour fabriquer des produits radiopharmaceutiques par formation de ou en relation avec des radionucléides immédiatement avant l'application à l'homme (**kits**, trousse de marquage) [p. ex. peptide de marquage, scintigraphie tumorale] ;
- les générateurs de radionucléides possédant un nucléide mère fixé produisant un nucléide fille qui peut être extrait par élution ou par un autre procédé et qui sert à la préparation d'un produit radiopharmaceutique (**générateurs**) [p. ex. colonne avec du ^{99}Mo dont le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est élué] ;
- les radionucléides qui servent directement ou comme précurseurs au marquage radioactif d'autres substances (composés entraîneurs, cellules, protéines plasmiques) avant leur application (**précurseurs**, solution de marquage) [p. ex. solution de ^{90}Y pour le marquage des ligands].

Pour les produits radiodiagnostiques comme pour les produits radiothérapeutiques, il convient de distinguer les isotopes purs (p. ex. ^{131}I de différentes origines) et les associations composées de molécules en partie protégées par des brevets (partie « froide ») avec des isotopes/radionucléides.

1.1.2 Produits radiodiagnostiques

Les produits radiodiagnostiques (RD) sont des produits radiopharmaceutiques utilisés en tant qu'agents diagnostiques *in vivo* pour le dépistage des maladies. Ils sont notamment employés en scintigraphie, en tomographie d'émission monophotonique (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) et en tomographie par émission de positons (TEP) et permettent des examens morphologiques et/ou fonctionnels.

1.1.3 Produits radiothérapeutiques

Les produits radiothérapeutiques (RT) sont des produits radiopharmaceutiques utilisés pour le traitement de maladies. L'administration systémique (par voie intraveineuse, généralement) garantit une distribution du produit radiothérapeutique dans tout l'organisme, afin qu'il puisse atteindre des métastases localisées à divers endroits, par exemple. Le couplage du radionucléide à des ligands spécifiques (anticorps, peptides, acides aminés) permet au produit radiothérapeutique de se lier solidement à certaines tumeurs (tumeurs neuroendocrines, notamment) et ainsi d'irradier de manière ciblée et avec relativement peu d'effets secondaires la tumeur et ses éventuelles métastases.

1.1.4 Produits radiopharmaceutiques présentant un risque élevé

Selon l'annexe 1 ORaP, il s'agit des trousse de marquage pour application thérapeutique, des produits radiopharmaceutiques pour tomographie par émission de positons (TEP) et des produits radiopharmaceutiques produits « sur place » (avec et sans formulation en kit). Ces produits demandent un grand investissement technique lors de la préparation et de la synthèse. Leur préparation doit avoir lieu sous la direction d'un responsable technique satisfaisant aux exigences professionnelles définies à l'art. 6, let. d de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) ou ayant achevé une formation équivalente. Ce qui implique qu'il dispose d'un certificat en radiopharmacie de l'*European Association of Nuclear Medicine* (EANM) et de l'expérience requise.

1.1.5 Commission des produits radiopharmaceutiques (COPR)

La COPR conseille l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en matière de radiopharmacie. La commission extra-parlementaire élabore des expertises concernant les demandes d'autorisation de produits radiopharmaceutiques et les problèmes liés à la sécurité en relation avec des produits radiopharmaceutiques. La COPR se compose d'experts scientifiques en médecine nucléaire, pharmacie, chimie et radioprotection. Le Conseil fédéral élit les membres de la COPR sur proposition du Département fédéral de l'intérieur (DFI). De plus, la COPR doit être entendue dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des produits radiopharmaceutiques (art. 48 ORaP). L'OFSP se base également sur les recommandations de la COPR pour valider le respect des prescriptions de la législation relative à la radioprotection.

1.2 Abréviations

AR	Assessment Report
CA	Clinical Assessment
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice (bonnes pratiques radiopharmaceutiques actuelles)
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
COPR	Commission des produits radiopharmaceutiques
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain)
DFI	Département fédéral de l'intérieur
DMF	Drug Master File
EANM	European Association of Nuclear Medicine (Association européenne de médecine nucléaire)
GMP	Good Manufacturing Practice
HAM	Médicaments à usage humain
HD	Document d'aide
HMEC	Human Medicines Expert Committee
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain)
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (RS 812.21)
LRaP	Loi fédérale du 22 mars 1991 sur la radioprotection (RS 814.50)
NAS	New Active Substance (nouveau principe actif)
NCA	Nonclinical Assessment
NTA	Notice to Applicants
OAMéd	Ordonnance du 14 novembre 2018 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (RS 812.212.1)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (RS 812.212.23)
ODS	Orphan Drug Status (statut de médicament orphelin)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22)
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
ORaP	Ordonnance du 26 avril 2017 sur la radioprotection (RS 814.501)

OUMR	Ordonnance du DFI du 26 avril 2017 sur l'utilisation des matières radioactives (RS 814.554)
PAC	Principes actifs connus
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
PMS	Post Marketing Surveillance (pharmacovigilance)
PSUR	Periodic Safety Update Report
QA	Quality Assessment
RA	Regulatory Assessment
RD	Produit radiodiagnostique
RT	Produit radiothérapeutique
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (tomographie d'émission monophotonique)
TEP	Tomographie par émission de positons
WEU	Well established use

2 Introduction

Les produits radiopharmaceutiques (produits radiodiagnostiques et produits radiothérapeutiques) sont radioactifs lors de leur administration aux patients. Ils relèvent donc de la législation sur les médicaments et de celle sur la radioprotection.

Conformément à l'art. 9, al. 1 LPT^h, les produits radiopharmaceutiques doivent avoir été autorisés par Swissmedic pour pouvoir être mis sur le marché en Suisse. Font exception les produits radiopharmaceutiques qui remplissent les critères des « médicaments à formule » et sont ainsi dispensés d'autorisation (art. 9, al. 2, let. a-c^{bis} LPT^h en relation avec l'art. 37, let. e OMéd)¹ et les produits radiopharmaceutiques utilisés dans le cadre d'études cliniques (art. 9, al. 2, let. d LPT^h).

¹ Dans la pratique, les produits radiopharmaceutiques non soumis à l'obligation d'autorisation sont presque exclusivement des radionucléides avec des demi-vies très courtes (de l'ordre de la minute), qui peuvent être produits et utilisés dans des centres disposant d'un cyclotron et qui remplissent les critères des médicaments à formule selon l'art. 9, al. 2 LPT^h en relation avec l'art. 37, let. e OMéd. Le présent guide complémentaire ne porte pas sur les médicaments à formule.

2.1 Bases légales

Médicaments

- LPT^h
 - Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
 - Art. 13 Médicaments et procédés autorisés à la mise sur le marché à l'étranger²
 - Art. 14 Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché
- OEMéd
 - Art. 3 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
 - Art. 12 ss Textes et données devant figurer sur les récipients et le matériel d'emballage
- OASMéd
 - Art. 4 ss Reconnaissance du statut de médicament important contre des maladies rares
 - Art. 12 ss Autorisation simplifiée de médicaments dont les principes actifs sont connus
 - Art. 24 ss Autorisation simplifiée de médicaments importants contre des maladies rares
 - Art. 27a Autorisation simplifiée de produits radiopharmaceutiques et d'antidotes dont l'usage médical est bien établi

Radioprotection

- LRaP
 - Art. 15 Applications médicales des rayonnements
 - Art. 28 ss Régime de l'autorisation
- ORaP
 - Art. 46 Mise sur le marché et administration (des produits radiopharmaceutiques)
 - Art. 47 Préparation et contrôle de qualité (des produits radiopharmaceutiques)³
 - Art. 48 Commission des produits radiopharmaceutiques
 - Annexe 1 Définition de termes techniques
 - Annexe 8 Signalisation des secteurs contrôlés et surveillés
- OUMR
 - Art. 50 ss Protection des patients

3 Objet

Le présent guide complémentaire a pour objet de présenter concrètement les exigences applicables à l'autorisation de mise sur le marché des produits radiopharmaceutiques en Suisse. Il est principalement destiné aux organes administratifs. Pour Swissmedic, ce document servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour les requérants, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que leurs demandes d'autorisation soient traitées le plus rapidement et efficacement possible. Les requérants peuvent toutefois s'en écarter s'ils proposent des alternatives équivalentes.

Swissmedic, la COPR ainsi que, pour les produits radiothérapeutiques, l'Human Medicines Expert Committee (HMEC) examinent les dossiers de demande d'autorisation à l'aune du présent guide

² Voir aussi le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT^h HMV4*

³ Voir [EANM Guidelines on Good Radiopharmacy Practice \(cGRPP\) in the Preparation on Radiopharmaceuticals](#)

complémentaire, en prenant en considération l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, l'édition en vigueur de la pharmacopée et les directives pertinentes (ICH⁴, EANM⁵, etc.). Tous les aspects liés à la radioprotection font l'objet d'autres documents publiés par l'OFSP⁶ et ne seront pas abordés plus en détail dans le présent guide complémentaire. Ils doivent néanmoins être également pris en considération dans la documentation de la demande d'autorisation.

4 Champ d'application

Le présent guide est destiné au secteur Mise sur le marché de Swissmedic et est applicable aux médicaments à usage humain (HAM).

5 Description

5.1 Principes d'examen des demandes et exigences générales

5.1.1 Principes d'examen des demandes

Le requérant doit être domicilié ou avoir son siège social en Suisse et disposer des autorisations d'exploitation nécessaires délivrées par Swissmedic (voir art. 10 LPT^h) et l'OFSP (voir art. 28 LRaP).

Les produits radiothérapeutiques doivent avoir été autorisés par Swissmedic avec l'assentiment de l'OFSP pour pouvoir être mis sur le marché ou être utilisés chez l'être humain (voir art. 9, al. 1 LPT^h et art. 46 ORaP, les exceptions sont mentionnées au chapitre 2). Pour cela, le requérant doit présenter à Swissmedic une demande d'autorisation accompagnée de la documentation correspondante.

La documentation d'autorisation est examinée par Swissmedic, la COPR ainsi que, pour les produits radiothérapeutiques, par les membres du HMEC. Pour les produits radiodiagnostiques comme les produits radiothérapeutiques, la décision finale d'autorisation revient à Swissmedic (avec l'assentiment de l'OFSP). La COPR a un rôle consultatif et le HMEC peut formuler des recommandations.

La division Regulatory Assessment (RA) de Swissmedic assume la coordination, la planification et l'échange de correspondance pour toutes les demandes d'autorisation et de modification de produits radiopharmaceutiques et rédige le rapport d'évaluation réglementaire.

En général, les demandes d'autorisation, d'extension d'autorisation et de modification (modifications majeures de type II) portant sur des **produits radiodiagnostiques** sont examinées par les membres de la COPR, qui rédigent également les rapports d'évaluation (RE). Les assessors de Swissmedic (QA, NCA et CA) vérifient la plausibilité du résultat de l'expertise de la COPR et examinent les demandes d'un point de vue réglementaire.

Pour les demandes d'autorisation et de modification liées à des **produits radiothérapeutiques**, la COPR centre son évaluation sur les propriétés du radionucléide et, en particulier, sur les aspects liés à la radioprotection, la dosimétrie et la documentation de qualité de la préparation, et conseille Swissmedic dans sa prise de décision. Il incombe aux reviewers spécialisés de Swissmedic de

⁴ www.ich.org

⁵ www.eanm.org

⁶ [LRaP, OFSP Rayonnement, radioactivité & son](#)

rédigier les AR pour ces demandes. Le AR sur la radioprotection est complété par les membres de la COPR. Le HMEC formule une évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice/risque du produit radiothérapeutique sous la forme d'une recommandation.

5.1.2 Produits radiopharmaceutiques novateurs (produits radiodiagnostiques et radiothérapeutiques)

Les médicaments à base de nouvelles substances radiodiagnostiques ou radiothérapeutiques (p. ex. nouveau radioisotope, nouveau peptide obtenu par voie de synthèse, nouvelles associations de ligands et de nucléides) et les produits radiopharmaceutiques issus des biotechnologies sont considérés comme des médicaments contenant un nouveau principe actif (NAS). Une documentation complète au format CTD est exigée pour ce type de médicaments (voir annexe 9.3 *Documentation d'autorisation pour les produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actifs [NAS]*). Pour les produits radiopharmaceutiques novateurs, Swissmedic recommande l'obtention d'un avis scientifique (*Scientific Advice*) et la tenue d'un *Presubmission Meeting* avant le dépôt de la demande. Cette prestation de conseil ne préjuge toutefois pas de l'examen des documents ou de la décision finale d'autorisation, qui ne pourra être prise que sur la base des données disponibles (résultats d'études).

En accord avec Swissmedic, des simplifications basées sur une analyse des risques motivée par le requérant sont possibles pour les **produits radiodiagnostiques** novateurs qui ne devraient avoir aucun effet pharmacodynamique dans l'organisme à la dose utilisée au vu des faibles quantités administrées. Il s'agit généralement d'une administration unique d'un isotope à courte durée de vie. Pour les **produits radiothérapeutiques**, il convient en principe d'attester de l'efficacité et de la sécurité de la préparation dans les indications revendiquées sur la base d'études cliniques comparatives randomisées.

La quantité de données demandée peut être réduite pour certaines catégories de préparations (médicaments orphelins, p. ex.) si le requérant peut prouver que le rapport bénéfice/risque est positif dans l'emploi revendiqué.

5.1.3 Produits radiodiagnostiques

Lors de l'administration de produits radiodiagnostiques, la quantité de molécules vectrices marquées radioactivement est très faible et aucun effet pharmacodynamique n'est généralement escompté. Les produits radiodiagnostiques n'étant le plus souvent pas administrés plusieurs fois, leur toxicité et les doses de rayonnement sont faibles et aucun effet négatif à long terme n'est en général attendu. Toutefois, les effets indésirables susceptibles d'apparaître même à faible concentration, comme les réactions d'hypersensibilité, doivent être pris en considération.

Une documentation de qualité, des données relatives à la biodistribution et au potentiel d'hypersensibilité / de sensibilisation (sécurité) ainsi que les résultats obtenus avec les procédés d'imagerie (critère d'efficacité diagnostique) sont généralement suffisants. Lorsqu'un diagnostic particulier doit être indirectement posé avec un produit radiodiagnostique, il convient de déterminer la sensibilité et la spécificité de la méthode et la valeur significative du diagnostic par rapport aux procédés standard établis. Des évaluations statistiques de l'efficacité du diagnostic (concernant, p. ex., l'aide à la prise de décisions médicales grâce à une stadification correcte, etc.) entrent également dans ce cadre.

Pour les préparations à base de nucléides contenant un entraîneur⁷, la toxicité aiguë potentielle de l'élément doit être évaluée à partir de données cliniques ou toxicologiques adaptées.

5.1.4 Autorisation simplifiée de produits radiopharmaceutiques

Les simplifications consistent en un allègement des obligations de documentation concernant les données issues des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques (une documentation de qualité complète est néanmoins toujours exigée).

Des exigences réduites quant à la quantité de données précliniques et cliniques nécessaires s'appliquent aux produits radiopharmaceutiques (RD et RT) décrits aux chapitres 5.4.1 à 5.4.4 et sont résumées dans le tableau ci-après. Si Swissmedic a besoin de précisions, des données complémentaires pourront être demandées par la suite.

Procédure simplifiée d'autorisation	Type	Exigences en matière de documentation	
		préclinique	clinique
WEU (5.4.1)	RD	Données de la littérature	Images obtenues dans la population cible
	RT	Données de la littérature	Données de la littérature, dosimétrie
Autorisation à l'étranger (5.4.2)	RD	Données précliniques de la documentation d'autorisation étrangère	Données cliniques de la documentation d'autorisation étrangère Images obtenues dans la population cible
	RT	Données précliniques de la documentation d'autorisation étrangère	Données cliniques de la documentation d'autorisation étrangère Images obtenues dans un groupe représentatif de patients
PAC (5.4.3)	RD	Données de la littérature ou biodistribution, si la qualité du RD n'est pas comparable	Résultats des procédés d'imagerie
	RT	Données de la littérature ou biodistribution, si la qualité du RT n'est pas comparable	Études cliniques sur l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence Observations lors de l'utilisation chez un nombre limité de patients
ODS (5.4.4)	RD	Aucune simplification ⁸	Images obtenues dans la population cible Le caractère limité des données disponibles du fait de la rareté de la maladie est pris en considération.
	RT	Aucune simplification ⁸	Études de phase 1 à 3 Le caractère limité des données disponibles du fait de la rareté de la maladie est pris en considération.

Tableau 1 : Données précliniques et cliniques exigées lors de la procédure d'autorisation simplifiée

5.1.4.1 Produits radiopharmaceutiques contenant des principes actifs utilisés depuis au moins 10 ans (« well established use », WEU)

Selon l'art. 27a, al. 1 OASMed, les produits radiopharmaceutiques renfermant un principe actif qui n'est ou n'était contenu dans aucun autre médicament autorisé par Swissmedic peuvent faire l'objet d'une procédure d'autorisation simplifiée si le principe actif est, pour l'indication et le mode d'administration revendiqués, utilisé depuis au moins dix ans en Suisse et/ou à l'étranger, s'il présente une efficacité et une sécurité généralement reconnues sur la base de l'expérience d'utilisation recueillie (art. 27a, al. 1, let. a OASMed) et si la préparation est ou a été autorisée dans l'indication et le mode d'administration revendiqués dans un pays ayant institué un contrôle des

⁷ L'entraîneur correspond à un excès du nucléide « froid » de l'élément concerné.

⁸ L'ODS n'a généralement aucun impact sur le développement préclinique.

médicaments équivalent, ou si elle a fait l'objet d'une autorisation de l'autorité étrangère compétente ou de Swissmedic pour le traitement de patients donnés (art. 27a, al. 1, let. b OASMéd). Une liste de ces principes actifs est établie par Swissmedic en collaboration avec la COPR (voir annexe 9.2 *Principes actifs des produits radiopharmaceutiques bénéficiant du statut de « well established use »*).

Les **produits radiodiagnostiques** avec des principes actifs établis qui sont mentionnés dans l'annexe 9.2 *Principes actifs des produits radiopharmaceutiques bénéficiant du statut de « well established use »* peuvent bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation pour les indications mentionnées. Ces simplifications impliquent, pour la partie préclinique du dossier, une réduction des données de littérature nécessaires et, pour la partie clinique, une réduction du nombre d'images obtenues avec la préparation revendiquée au sein de la population cible.

Les **produits radiothérapeutiques** contenant des principes actifs qui ne sont pas encore autorisés en Suisse peuvent uniquement dans certains cas exceptionnels être considérés comme des préparations avec le statut de WEU et donc être autorisés dans le cadre d'une procédure simplifiée (ex. : phosphate (^{32}P) de sodium en cas de polycythémie vraie). Pour ces produits, il est recommandé de demander un *Scientific Advice* à Swissmedic avant le dépôt de la demande. Sinon, les exigences énoncées au chapitre 5.2 *Produits radiopharmaceutiques novateurs (produits radiodiagnostiques et radiothérapeutiques)* s'appliquent.

5.1.4.2 Produits radiopharmaceutiques autorisés à l'étranger

Pour les produits radiopharmaceutiques déjà autorisés à l'étranger, il convient d'appliquer les règles énoncées dans le Guide complémentaire *Autorisation de médicaments à usage humain selon l'art. 13 LPT_h HMV4* et les articles de loi correspondants.

Swissmedic expertise toujours lui-même les produits pharmaceutiques en se fondant sur les dispositions relatives à la radioprotection et en faisant impérativement appel à la COPR. Ce qui implique aussi que des données qui ne sont pas nécessaires à l'étranger pourront éventuellement être demandées par Swissmedic (p. ex. résultats de procédés d'imagerie ou études cliniques avec la préparation du requérant).

5.1.4.3 Produits radiopharmaceutiques contenant des principes actifs connus (PAC avec/sans innovation)

Une procédure d'autorisation simplifiée est parfois également possible lorsqu'une préparation comparable est déjà autorisée en Suisse et que le délai de protection de la documentation a expiré ou que le titulaire de l'autorisation correspondante accepte expressément qu'il soit fait référence à sa documentation d'autorisation (art. 12 LPTh). Dans ce cas, une préparation globalement identique peut être autorisée avec une documentation d'autorisation réduite (art. 14, al. 1, let. a LPTh et art. 12 ss OASMed). Pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament, Swissmedic se base indirectement sur la documentation et sur l'évaluation du médicament de référence. Afin que le lien puisse être fait entre le médicament de référence et la préparation contenant un principe actif connu (PAC), le deuxième requérant doit fournir des études comparatives pertinentes (*bridging*). Dans le cas particulier des produits radiopharmaceutiques, il faut noter que même des différences extrêmement minimes de qualité (p. ex. impuretés des isotopes), de la synthèse ou du marquage peuvent avoir de fortes répercussions cliniques. En particulier, il est difficile de prouver la bioéquivalence des molécules composées (radionucléide + protéine vectrice). Pour les produits radiopharmaceutiques contenant des principes actifs connus, le requérant doit donc toujours présenter, en plus d'une documentation de qualité complète, les données complémentaires suivantes :

Produits radiodiagnostiques : données de la littérature ou biodistribution (pharmacocinétique), si la qualité n'est pas comparable, et résultats des procédés d'imagerie (y compris les données sur la distribution dans l'organisme, dosimétrie).

Produits radiothérapeutiques : biodistribution et étude clinique sur l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence.

Les répercussions des différences en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité de la préparation par rapport au médicament de référence doivent être documentées en détail.

5.1.4.4 Produits radiopharmaceutiques avec le statut de médicament orphelin (ODS)

La rareté du diagnostic ou de la maladie est prise en considération de manière appropriée lors de l'examen des données cliniques. Ainsi, le fait que les données disponibles soient limitées et que la réalisation d'études soit compliquée est notamment pris en compte. Pour les médicaments orphelins, Swissmedic accepte donc aussi, dans les cas motivés, des résultats publiés en plus de rapports complets d'études menées avec la préparation revendiquée.

L'ODS n'a généralement aucun impact sur le programme d'études précliniques, qui se déroule comme pour une préparation innovante (voir chapitre 5.2).

5.1.5 Radioprotection

La documentation d'autorisation doit attester de la sécurité des patients et des tiers et de la compatibilité environnementale. L'information professionnelle doit mentionner les mesures de précaution correspondantes et les données dosimétriques. Les aspects relatifs à la radioprotection sont évalués par la COPR et contrôlés par l'OFSP.

5.1.6 Exclusivité des données

Les prescriptions qui régissent l'octroi de l'exclusivité des données pour les produits radiopharmaceutiques sont les mêmes que celles applicables aux médicaments non radiopharmaceutiques. Elles figurent dans le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*.

5.1.7 Information sur le médicament

Les produits radiopharmaceutiques sont exclusivement utilisés par des spécialistes dans des établissements disposant de l'autorisation d'exploitation correspondante et font l'objet d'une information professionnelle, mais ne donnent lieu à aucune information destinée aux patients. L'information professionnelle sur le médicament est jointe aux emballages conformément à l'art. 14, al. 2 OEMéd.

Les exigences auxquelles cette information professionnelle doit satisfaire sont énoncées dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4*. Les dispositions particulières applicables aux produits radiopharmaceutiques sont définies à l'annexe 4 *Exigences applicables à l'information professionnelle des produits radiopharmaceutiques* correspondante. De plus, il convient de tenir compte des directives des organisations faïtières (p. ex. l'EANM⁹).

Le requérant doit accorder une attention particulière à la pertinence et à la prévalence des indications revendiquées en pédiatrie dans sa description d'une éventuelle utilisation de la préparation dans cette population. Les données relatives à l'exposition doivent correspondre aux dernières publications de la CIPR.¹⁰ Les publications de l'EANM doivent être prises en considération pour l'emploi et le dosage.

5.1.8 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance revêt une importance particulière, car d'une part, la pratique évoquée et l'autorisation simplifiée reposent sur une évaluation générale des risques et d'autre part, on ne dispose souvent d'aucune documentation préclinique et clinique détaillée. Lors de l'autorisation de la préparation, Swissmedic peut donc décider de dispositions particulières pour la pharmacovigilance.

5.2 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*.

5.3 Émoluments

Les émoluments s'appliquent selon le temps effectivement consacré au dossier, conformément à l'*ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic)*. Du fait de l'importance des produits radiodiagnostiques, des réductions des émoluments peuvent être consenties au cas par cas, conformément à l'art. 12 OE-Swissmedic, lors de demandes d'autorisation ou de modification.

⁹ www.eanm.org

¹⁰ www.icrp.org

5.4 Exigences relatives aux documents à fournir

5.4.1 Exigences générales

Que l'autorisation soit demandée dans le cadre d'une procédure ordinaire ou d'une procédure simplifiée, une documentation complète de qualité est toujours demandée pour les produits radiodiagnostiques comme radiothérapeutiques. La documentation de l'identité et de la pureté des radionucléides, la pureté radiochimique et chimique, la stabilité, la stérilité et l'apyrogénicité (pour les produits injectables) constituent des aspects qualitatifs centraux pour tous les produits radiopharmaceutiques.

Dans des cas fondés, Swissmedic peut prévoir des simplifications de la documentation concernant les **essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques** (procédure simplifiée d'autorisation selon l'art. 14 LPTh, voir chapitre 5.4).

5.4.2 Documents administratifs (module 1 CTD / partie I NTA)

Les exigences formelles relatives au module 1 se basent sur les prérequis correspondants appliqués aux produits non-radiopharmaceutiques (voir le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* en lien avec le tableau intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*). Les spécificités concernant les produits radiopharmaceutiques sont décrites dans l'annexe 9.3 *Documentation d'autorisation pour les produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actif (NAS)* du présent guide complémentaire et dans le chapitre 3.22.1 *Produits radiopharmaceutiques* du guide complémentaire *Exigences formelles HMV4*.

5.4.3 Résumés (« overviews » et « summaries » ; module 2 CTD / partie II NTA)

Préclinique : conformément à la directive M4S(R2)¹¹ de l'ICH, le requérant doit présenter un *Nonclinical Overview* (module 2.4) avec une évaluation critique de toutes les données disponibles réalisée par un expert. Un résumé des études expérimentales doit par ailleurs être fourni dans les *Nonclinical Written / Tabulated Summaries* correspondants (module 2.6).

Clinique : un résumé d'évaluation fondé sur les rapports d'études et les publications du module 5 du CTD doit être fourni sous la forme d'un *Clinical Overview* (module 2.5). Les données sur l'efficacité et la sécurité de la préparation ainsi que le rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits diagnostiques ou thérapeutiques existants (*gold standard / traitement standard*) doivent être évalués et discutés de manière critique.

Les principales études doivent être présentées sous forme de tableau dans le *Clinical Overview*.

¹¹ www.ich.org

5.4.4 Qualité (module 3 CTD / partie II NTA)

5.4.4.1 Directives

Outre les documents prescriptifs généralement applicables (voir le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* et le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*), le requérant doit respecter les directives spécifiques ci-après relatives aux produits radiopharmaceutiques pour constituer la documentation d'autorisation relative à la qualité.

EMA :

- Quality: voir sous [Quality: specific types of products, Radiopharmaceuticals](#) et [Radiopharmaceuticals Based on Monoclonal Antibodies](#)

Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) :

- Methods: 01/2014:20266; 2.2.66; *Detection and Measurement of Radioactivity*
- General text: 01/2008:50700; 5.7 Table of physical characteristics of Radionuclides

5.4.4.2 Principes actifs

Les procédés de fabrication complets (pour les nucléides : de la cible ou du nucléide parent jusqu'au principe actif) doivent être indiqués. Le cas échéant, il convient également de présenter des DMF.

5.4.4.3 Composition de la préparation

Produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi :

Le requérant doit fournir des informations sur l'activité, l'activité spécifique, les entraîneurs¹², les excipients, en précisant leur fonction, les spécifications liées à la pureté, le pH, etc.

Kits :

Il convient de fournir là aussi des données précises sur le principe actif et tous les excipients, en indiquant également leur fonction, notamment en relation avec le marquage.

Générateurs :

Une description du générateur comprenant des illustrations et donnant des informations sur l'activité, les spécifications relatives à pureté, etc. est attendue.

Précurseurs :

Des renseignements sur l'activité et les spécifications de pureté doivent être fournis.

5.4.4.4 Spécifications

Le requérant doit indiquer s'il s'agit de spécifications de la Ph. Eur. ou de spécifications propres à l'entreprise. Dans ce dernier cas, les spécifications doivent être justifiées. Les spécifications pertinentes pour l'utilisateur (pureté du radionucléide, pureté radiochimique, activité spécifique, pH, etc.) doivent être mentionnées dans l'information professionnelle.

¹² Il s'agit de la présence en excès du nucléide froid de l'élément concerné.

5.4.4.5 Utilisation, prescriptions relatives au marquage et contrôle de la qualité

Kits :

Les spécifications du nucléide, de l'éluat du générateur ou du précurseur requis pour le marquage doivent être validées et indiquées dans l'information professionnelle. À défaut, il faut renvoyer à la monographie de la pharmacopée, si elle existe.

Le procédé de marquage entièrement validé (matériel et méthodes) doit être décrit en détail dans l'information professionnelle.

Le contrôle de la qualité du kit marqué sur place avant l'administration au patient doit être validé et décrit de manière circonstanciée dans l'information professionnelle.

Le rendement de marquage minimal ou la pureté radiochimique doit satisfaire aux exigences de la pharmacopée. Pour les kits qui ne sont décrits dans aucune pharmacopée, les spécifications proposées doivent être justifiées en termes d'efficacité et de sécurité.

Générateurs :

Les générateurs doivent satisfaire à la monographie de la Ph. Eur. (si elle existe) ou le requérant doit prouver que l'éluat est adapté au marquage de kits autorisés ou à une administration directe.

Les rapports de marquage correspondants doivent être soumis.

Le plan d'éluion (avec fréquence des éluions) permettant d'obtenir des éluats avec une activité et une pureté adaptées doit être étudié et indiqué en détail dans l'information professionnelle.

Précurseurs :

Il faut prouver que les précurseurs sont appropriés pour le marquage de kits autorisés. Les rapports de marquage correspondants doivent être soumis.

5.4.4.6 Pureté du radionucléide, pureté radiochimique, pureté chimique

Ces critères, qui déterminent l'exposition des patients, doivent être spécifiés. Ils doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée ou, si aucune monographie n'existe, les méthodes d'analyse propres à l'entreprise doivent être intégralement validées et les spécifications justifiées.

Le spectre d'impuretés influe sur la sécurité, et les effets de toutes les impuretés critiques (en particulier les effets à vie) doivent être pris en considération. En outre, des impuretés métalliques peuvent nuire au marquage de **kits**. Le profil d'impuretés diffère selon que les nucléides sont des produits de fission ou non.

La pureté chimique doit être étudiée entièrement et de manière approfondie dans le cadre de la validation.

Pour les préparations non décrites dans la pharmacopée, il faut analyser, valider, spécifier et justifier la pureté du radionucléide.

En plus, pour les **générateurs** :

Les contrôles de qualité à réaliser par l'utilisateur doivent être décrits dans l'information professionnelle.

Relargage du nucléide mère :

Ce paramètre doit être spécifié pour les générateurs qui ne sont pas décrits dans la Ph. Eur. et les spécifications doivent être justifiées sur la base de données toxicologiques et dosimétriques. Le procédé de fabrication doit être validé avec soin afin de garantir la reproductibilité de la qualité et de la sécurité.

Présence d'un matériau de la colonne dans l'éluat :

Ce paramètre doit être spécifié et les spécifications justifiées.

5.4.4.7 Virologie (y compris prions), teneur en ADN

Il est indispensable de décrire ce paramètre pour les produits radiopharmaceutiques issus des biotechnologies ou produits à partir de sang humain.

5.4.4.8 Récipients, seringues et accessoires

Kits, générateurs et précurseurs :

Les interférences possibles avec le marquage doivent être tout particulièrement documentées, notamment lorsque des substances (p. ex. plastique, métal) peuvent interférer avec le marquage ou adsorber le principe actif.

5.4.4.9 Stabilité

Produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, générateurs et précurseurs :

Il convient de tenir tout particulièrement compte de la radiolyse. De plus, le comportement de dégradation par radiolyse doit être étudié.

Kits :

Le rendement du marquage doit être contrôlé à intervalles réguliers au cours de la période de stockage.

5.4.4.10 Préparations cliniques à l'étude

Si une autre formulation que celle de la préparation pour laquelle une autorisation est demandée a été étudiée dans le cadre des essais cliniques, toutes les caractéristiques de la préparation expérimentale doivent être indiquées et la transposabilité des données à la préparation revendiquée doit être attestée par le biais d'études comparatives (*bridging studies*) et discutée de manière critique.

5.4.5 Préclinique (module 4 CTD / partie III NTA)

5.4.5.1 Directives

Outre les documents prescriptifs généralement applicables (voir le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* et le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*), le requérant doit respecter les directives spécifiques ci-après applicables aux produits radiopharmaceutiques pour constituer la documentation de la partie préclinique du dossier de demande d'autorisation.

EMA :

- *Radiopharmaceuticals*, document disponible à l'adresse www.ema.europa.eu

FDA :

- [Guidance for Industry, Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals](#)

5.4.5.2 Données relatives à la toxicologie et à la pharmacologie

Les caractéristiques toxicologiques, pharmacocinétiques (et, le cas échéant, pharmacodynamiques) du radionucléide, de la molécule vectrice et du composé marqué doivent être documentées de façon séparée, puisqu'il s'agit de trois entités distinctes, qui se différencient sur ces aspects (notamment en matière de pharmacocinétique et de spécificité). Sont particulièrement importants ici l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME).

Pour les colloïdes, la biodistribution doit être étudiée séparément, car elle influe directement sur la sécurité (et sur l'efficacité au niveau des organes cibles) (p. ex. en cas de synoviorthèse).

Il convient de fournir des images de scintigrammes, de scans et d'analyses histologiques de bonne qualité (p. ex. CD/DVD).

5.4.6 Clinique (module 5 CTD / partie IV NTA)

5.4.6.1 Directives

Outre les documents prescriptifs généralement applicables (voir le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* et le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*), le requérant doit respecter les directives spécifiques ci-après applicables aux produits radiopharmaceutiques pour constituer la documentation de la partie clinique du dossier de demande d'autorisation.

EMA :

- *Radiopharmaceuticals*, document disponible à l'adresse www.ema.europa.eu
- *Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents*, document disponible à l'adresse www.ema.europa.eu
- *Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents*, document disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu

FDA :

- *Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products*, Parts 1 – 3, documents disponibles à l'adresse www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2) et www.fda.gov (Part 3)

5.4.6.2 Choix et schéma des études

Le choix et le schéma des études doivent être motivés par le requérant.

5.4.6.3 Produits radiodiagnostiques

Imagerie :

Images de très bonne qualité (scans/scintigrammes) obtenues avec la préparation revendiquée / la méthode de comparaison (p. ex. CD/DVD). Les méthodes et les équipements d'imagerie utilisés ainsi que les données (anonymisées) des patients doivent être décrits en détail et faire l'objet d'une analyse statistique. Le requérant doit présenter une évaluation critique, avec généralement une comparaison avec la méthode de référence (*gold standard*), dans laquelle il aborde plus particulièrement la valeur significative, la sensibilité et la spécificité et discute les résultats des essais.

Diagnostic spécifique d'une maladie :

Sensibilité, spécificité par rapport à une méthode de référence reconnue et valeur significative du diagnostic (si possible, comparaison avec le *gold standard*, s'il en existe un).

Tests biochimiques, physiologiques, fonctionnels :

Indication des valeurs normales, variabilité et interprétation.

5.4.6.4 Produits radiothérapeutiques

Imagerie :

Des examens d'imagerie sont généralement nécessaires avant le traitement afin de contrôler l'indication, la distribution et la dosimétrie. Les modalités de ces examens doivent être validées et décrites en détail dans l'information professionnelle. Les scintigrammes et scans correspondants doivent être soumis. Le requérant doit présenter une évaluation critique des données (avec, le plus souvent, une comparaison avec le *gold standard*) principalement axée sur l'exactitude, la justesse du diagnostic, la valeur significative, la sensibilité et la spécificité.

Efficacité thérapeutique :

L'efficacité doit être prouvée à partir d'études randomisées, avec une évaluation des paramètres objectifs menée en aveugle par des reviewers (*Independent Review Committee*) si les études ont été réalisées en mode ouvert. Le nombre de patients inclus dans les études doit leur conférer une puissance suffisante pour pouvoir mettre en évidence une différence significative entre les groupes thérapeutiques ou prouver une équivalence statistique. Les études d'équivalence ou de non-infériorité doivent être fondées sur des hypothèses statistiques adaptées en conséquence.

Rapport statistique :

Une analyse statistique des résultats des études est indispensable.

Modalités du traitement :

Il convient de déterminer si le traitement doit être ambulatoire ou en milieu hospitalier au vu de l'activité et des caractéristiques de la préparation administrée ainsi que des dispositions légales (notamment en ce qui concerne les excréta). L'information professionnelle (rubrique « Remarques particulières ») doit contenir des instructions précises pour les médecins spécialistes en médecine nucléaire concernant l'information du patient, qui prennent en considération les modalités après le décès du patient.

5.4.6.5 Expérience tirée de la surveillance après la mise sur le marché (PMS), si le produit est déjà autorisé à l'étranger

Rapports PSUR/PBRER, y compris données sur toutes les mesures officielles pertinentes prises à l'étranger.

5.4.6.6 Exposition aux rayonnements

Le requérant doit inclure dans la documentation des données dosimétriques détaillées provenant d'ouvrages de référence (de la CIPR¹³, p. ex.) – en prenant en considération les impuretés isotopiques.

5.4.6.7 Immunogénicité

L'immunogénicité doit également être étudiée pour les produits issus des biotechnologies (p. ex. anticorps, protéines, peptides) et les produits sanguins utilisés en tant que substances vectrices.

¹³ www.icrp.org

6 Annexe

6.1 Aspects particuliers de certains groupes de produits

6.1.1 Produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Préparations thérapeutiques prêtes à l'emploi	Capsules d'iode	Exposition aux rayonnements	Dosimétrie, applicateur nécessaire pour les formes administrées par voie orale
Suspensions colloïdales pour synoviorthèse	Citrate d'yttrium	Taille des particules / pharmacocinétique (diffusion par voie intra-articulaire)	La sécurité de la préparation doit être attestée sur la base de données analytiques sur la distribution granulométrique ainsi que de données pharmacocinétiques (sur la distribution) ; stérilité.
Préparations diagnostiques prêtes à l'emploi	¹²³ I	Pureté du radionucléide	Activité spécifique, applicateur nécessaire pour les formes administrées par voie orale

6.1.2 Trousses de marquage, kits

Les trousse de marquage (kits) sont considérées comme des produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi. Elles ne sont pas en elles-mêmes radioactives et sont utilisées pour l'association avec des radionucléides (généralement des éluats de générateurs). On entend par fabrication au sens de la législation sur les produits thérapeutiques toutes les étapes de fabrication, des principes actifs jusqu'à la libération du kit en vue de sa distribution dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Le marquage radioactif du kit par l'utilisateur ainsi que le contrôle de qualité subséquent (détermination de la pureté radiochimique) ne sont pas considérés comme des étapes de la fabrication, mais comme des étapes de la préparation, indépendamment de la complexité des procédés utilisés. Ces étapes de préparation et de contrôle doivent être menées par des collaborateurs qualifiés selon les procédés décrits dans l'information professionnelle et conformément aux bonnes pratiques radiopharmaceutiques (cGRPP)¹⁴ actuelles (dans le cas contraire, il s'agit d'une utilisation « off-label use » relevant de la seule responsabilité de l'utilisateur). L'utilisation du kit est décrite dans l'information professionnelle. Celle-ci est examinée par la COPR et Swissmedic sur la base de la documentation de qualité produite. Les dispositions particulières applicables aux produits radiopharmaceutiques présentant un potentiel de risque élevé doivent être respectées.

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Kits, thérapeutiques	Zevalin (ibritumomab tiuxétan)	Qualité du marquage Part de nucléide libre <i>Pre-imaging</i> nécessaire	Préclinique, clinique : le volume dépend de la molécule vectrice. Validation complète du procédé de marquage
Médicaments issus des biotechnologies	Zevalin (ibritumomab tiuxétan)	Sécurité en matière d'ADN, virus, prions, immunogénicité, activité immunologique des anticorps, protéines ou peptides	Une documentation ordinaire complète selon la procédure standard pour les NAS est nécessaire.
Kits Tc, diagnostiques	Tous les kits marqués au ^{99m} Tc	État d'oxydation et structure du complexe Pureté radiochimique Procédé et rendement de marquage	Validation du procédé de marquage Teneur en étain La stabilité du kit marqué ainsi que les conditions de stockage correspondantes doivent être mentionnées et validées, et indiquées dans l'information professionnelle.
Kits Tc sous forme de particules, diagnostiques	Nanocoll, MAA	Taille des particules, distribution des particules et nombre de particules par administration (prélèvement d'aliqotes) avec conséquences sur la biodistribution	Mode d'emploi et validation du procédé de fabrication et de marquage Les méthodes d'analyse et les résultats de plusieurs lots doivent être soumis.

¹⁴ [European Association of Nuclear Medicine – Guidelines](#)

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Kits phosphate, diagnostiques	HDP, MDP	Instabilité, oxydation, formation de colloïdes.	Atmosphère protectrice Teneur en étain Validation du procédé de marquage

(Suite du tableau)

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Kits Tc « difficiles »¹⁵, diagnostiques	MAG3, HMPAO	Marquage (trop de pertechnétate, formation d'un sous-produit). Instabilité de la préparation marquée.	Documentation spéciale du marquage et de la pureté radiochimique, et caractérisation du complexe La pureté radiochimique doit être contrôlée selon les cGRPP pour chaque marquage. ¹⁶
Peptides marqués	DOTATOC, DOTATATE	Fabrication Pharmacologie	Qualité détaillée Préclinique, études de l'affinité, imagerie

Une attention particulière doit être accordée aux impuretés qui peuvent interférer avec le marquage (p. ex. kits indium).

6.1.3 Générateurs

Les générateurs sont des installations qui permettent de séparer de manière répétée un nucléide fille à courte durée de vie d'un nucléide mère à durée de vie longue en vue d'une utilisation ultérieure à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les générateurs sont chargés en nucléide mère par le fabricant. La séparation du radionucléide fille, formé en permanence à partir du nucléide mère, est réalisée sur le lieu d'utilisation. Le générateur le plus connu est le générateur $^{99}\text{Mo-} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$. Depuis quelques temps, on dispose également de générateurs TEP (p. ex. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). Un système d'élution est généralement composé d'une colonne en verre avec un adsorbant spécifique sur lequel est fixé le nucléide mère. La substance fille formée dispose de nouvelles propriétés d'adsorption et peut être éluée de la colonne par un solvant adapté. Lors du contrôle de la qualité de l'éluat, il convient de veiller à ce qu'aucun nucléide mère n'ait été élué (contrôle de relargage) et à ce que l'éluat ne contienne aucun matériau de la colonne. Pour les générateurs, la documentation de la demande d'autorisation doit en particulier comprendre les données suivantes :

- description et structure du générateur, y compris blindage
- mode d'emploi et sécurité d'emploi
- relargage du nucléide mère, pureté du radionucléide
- validation de l'utilisation avec plan d'élution et
- contrôle de qualité par l'utilisateur.

Il convient de se référer à l'annexe 9.3 *Documentation d'autorisation pour les produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actif (NAS)* pour le contrôle de la sécurité opérationnelle des générateurs.

6.1.4 Préparations destinées à la TEP

Les préparations destinées à la TEP (également appelées « traceurs ») sont des produits radiodiagnostiques qui permettent des représentations fonctionnelles des processus métaboliques. La courte demi-vie de certains nucléides (p. ex. ^{18}F) empêche de réaliser tous les tests permettant de contrôler la qualité avant la libération du lot (libération paramétrique). La validation du procédé de fabrication est donc particulièrement importante.

¹⁵« Kits difficiles » : kits dont le marquage comporte plusieurs étapes, des étapes critiques (comme le chauffage) ou une faible stabilité après marquage.

¹⁶ Voir art. 47 ORaP et [cGRPP](#)

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Préparations destinées à la TEP fabriquées à l'aide d'un cyclotron	¹⁸ F p. ex. sous forme de fluorodésoxyglucose (FDG)	Demi-vie courte Activité élevée Libération paramétrique avant la fin de tous les contrôles de qualité	Si la préparation ne présente aucun effet toxicologique ou pharmacologique notable à la posologie recommandée, on se concentrera dans la documentation sur les aspects suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ qualité : validation, analyse des risques ▪ sécurité : dose de rayonnement ▪ efficacité : qualité des images

(Suite du tableau)

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Préparations destinées à la TEP fabriquées à l'aide d'un cyclotron	^{18}F p. ex. sous forme de fluorodésoxyglucose (FDG)	Analyse des risques de fabrication	Récapitulatif sous forme de tableau des étapes de synthèse avec indication des étapes critiques et des mesures de sécurité techniques et analytiques (contrôles en cours de fabrication). Il convient de référencer dans le tableau les documents de validation pertinents.
		Rendement de la synthèse	Les effets toxicologiques et pharmacologiques de sous-produits éventuels lors d'une synthèse incorrecte, ainsi que les analyses permettant d'identifier des incidents au cours de la synthèse doivent être pris en compte. Ce dernier aspect est particulièrement important pour les préparations destinées à la TEP, dans la mesure où les procédés de synthèse sont complexes et où toutes les analyses du lot fabriqué ne peuvent pas être réalisées avant l'administration du fait de la courte demi-vie du nucléide. Le rendement de la synthèse dépend de la méthode de synthèse. Il convient de fixer et de justifier les limites suivantes sur la base de la validation du procédé de fabrication et des résultats d'analyse des lots pilotes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ rendement minimal (spécification) ▪ limite d'alerte : (supérieure à la spécification minimale pour le rendement) limite au-dessous de laquelle une libération est impossible. Le procédé doit être contrôlé (malgré le respect des spécifications) avant la fabrication du lot suivant.
Préparations à durée de vie extrêmement courte fabriquées à l'aide d'un cyclotron et destinées à la TEP	^{15}O , ^{13}N , $^{11}\text{C}^{17}$	Ces préparations de radionucléides avec une demi-vie de l'ordre de la minute sont fabriquées (à l'aide d'un cyclotron) et administrées au patient sur place avant qu'un contrôle de la qualité ne soit possible.	La validation du procédé de fabrication et l'analyse des risques de la fabrication sont d'une importance capitale.
Préparations destinées à la TEP fabriquées à l'aide d'un générateur	Composés marqués au ^{68}Ga ou au ^{82}Rb	En raison de l'activité non spécifique administrée du nucléide mère (^{68}Ge , ^{82}Sr), tout relargage de ce dernier représente un risque critique pour la sécurité.	Documentation axée sur le relargage du nucléide mère, plan d'éluion et validation permettant de garantir la solidité du procédé de fabrication et la reproductibilité de la qualité. Contrôle régulier de la qualité par l'utilisateur requis, en particulier concernant la pureté du radionucléide.

6.1.5 Préparations contenant un entraîneur

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Radionucléides contenant un entraîneur	^{186}Re	Toxicité aiguë du métal et du composé marqué Interaction de l'entraîneur avec le marquage de kits	Données précliniques élargies, c'est-à-dire comprenant des analyses de toxicité pour le nucléide « froid » de l'élément concerné. Validation minutieuse du procédé de marquage

¹⁷Si ces préparations sont décrites dans une monographie de la pharmacopée et si les critères d'une préparation à formule sont remplis (art. 9, al. 2 LPTh), elles ne sont pas soumises à l'obligation d'autorisation.

6.1.6 Précurseurs

On entend par précurseurs des précurseurs radioactifs de produits radiopharmaceutiques utilisés à des fins radiodiagnostiques et radiothérapeutiques qui sont généralement associés à des kits de marquage avant emploi. Les spécifications minimales pour le marquage des kits ont ici une importance centrale.

Groupe	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Précurseurs	Chlorure d'yttrium, chlorure d'indium	Toxicité du rayonnement du nucléide libre (yttrium) et des composés marqués Activité pharmacologique éventuelle	Documentation préclinique adaptée
		Pureté chimique	L'absence d'impuretés métalliques doit être documentée.
		Marquage approprié des kits existants	Données relatives au marquage de kits autorisés

6.1.7 Préparations sanguines

Groupe de produits	Exemples	Difficultés	Commentaire et exigences spécifiques
Produits radiodiagnostiques contenant de l'albumine humaine	Seralb-I-125, Nanocoll, Maasol	Sécurité vis-à-vis des virus et des prions	Documentation spécifique complète similaire à celle des préparations sanguines. Plasma Master File requis

6.2 Principes actifs des produits radiopharmaceutiques bénéficiant du statut de « well established use »

L'annexe énumère les principes actifs utilisés depuis au moins dix ans dans les indications mentionnées, qui présentent une sécurité et une efficacité généralement reconnues sur la base de l'expérience d'utilisation recueillie et dont les produits radiopharmaceutiques correspondants peuvent ainsi bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation selon l'art. 27a, al. 1 OASMed.

Principe actif	Indication
¹⁴ C-aminopyrine (aminophénazone)	Test respiratoire pour la fonction hépatocellulaire
Cyanocobalamine (⁵⁷ Co)	Test de Schilling
⁵¹ Cr-chromate	Marquage des globules rouges sanguins afin de déterminer le temps de survie des thrombocytes et la masse érythrocytaire
Édétate de chrome (C ⁵¹)	Filtration glomérulaire
¹⁸ F-DOPA	Diagnostic des tumeurs neuroendocrines, diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson par représentation de l'activité présynaptique de la décarboxylase
¹⁸ F-fluoromisonidazole (F-MISO)	Hypoxie
¹²³ I-IBZM (iodobenzamide)	Maladie de Parkinson, troubles locomoteurs, troubles de la transmission pré- ou postsynaptique de la dopamine, atrophie multisystématisée
Norcholestérol iodé (¹³¹ I)	Diagnostic des récives en cas de syndrome de Conn, recherche de tumeur productrice de corticostérone, hyperaldostéronisme, adénome des glandes surrénales
¹¹¹ In-oxinate	Scintigraphie plaquettaire
Eau (O ¹⁵)	Flux sanguin
Phosphate (³² P) de sodium	« Maladie de Vaquez », polyglobulie essentielle, syndrome myéloprolifératif
^{99m} Tc (Hepatate)	Scintigraphie hépato-splénique, repas radiomarqué, « fuite péritonéale », reflux
Mébrofénine - technétium (^{99m} Tc)	Scintigraphie du système hépatobiliaire, fonction hépatique, atrésie de la voie biliaire
^{99m} Tc-DMSA (Dimercaptosuccinic acid, FR : acide dimercaptosuccinique)	Mise en évidence / exclusion de cicatrices dans le parenchyme rénal, malformations du rein, localisation du rein, positionnement et forme du rein
Étain colloïdal (Tc ^{99m})	Scintigraphie hépato-splénique, repas radiomarqué
⁶⁸ Ga issu du générateur	Générateur pour la TEP

6.3 Documentation d'autorisation pour les produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actif (NAS)

L'annexe offre un aperçu de l'ensemble des exigences scientifiques liées à la qualité, au développement préclinique et aux données cliniques qui sont pertinentes pour un produit radiopharmaceutique. Ces exigences sont applicables aux produits radiopharmaceutiques contenant un nouveau principe actif (NAS), mais également aux produits radiopharmaceutiques novateurs contenant des principes actifs connus (les innovations par rapport à la préparation originale doivent être démontrées à l'aide de données propres) et les produits radiopharmaceutiques issus des biotechnologies, le cas échéant.

Des informations sur le contrôle et la documentation de la sécurité opérationnelle des générateurs sont par ailleurs fournies ci-après.

Concernant le contenu détaillé et le format de la documentation du CTD, il est renvoyé aux directives M4Q, M4S et M4E de l'ICH (www.ich.org). Seuls les points à prendre spécifiquement en considération pour les produits radiopharmaceutiques seront abordés ci-dessous.

6.3.1 Documentation

Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles relatives au module 1 se basent sur les prérequis correspondants appliqués aux produits non-radiopharmaceutiques (voir le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* en lien avec le tableau intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*).

Les spécificités concernant les produits radiopharmaceutiques sont décrites dans l'énumération suivante (voir également le chapitre 3.22.1 *Produits radiopharmaceutiques* du guide complémentaire *Exigences formelles HMV4*).

a) Formulaire *Déclaration des produits radiopharmaceutiques HMV4*

Informations détaillées sur les caractéristiques radiochimiques de la préparation, y compris sur l'activité spécifique.

b) Formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4*

Pour les préparations contenant des radionucléides, il convient d'indiquer tous les fabricants et les sites de fabrication de l'ensemble des étapes du procédé de fabrication (de la cible / du précurseur au nucléide contenu dans la préparation) dans la rubrique « Principe actifs ».

c) Certificat BPF

Une preuve de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) doit être fournie pour chaque fabricant du produit fini et du principe actif (certificat BPF datant de trois ans au plus).

Résumés (« *overviews* » et « *summaries* » ; module 2)

a) Résumé des documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques (module 2.3 CTD)

Il convient d'accorder une attention particulière aux impuretés, au marquage des kits et aux contrôles de qualité correspondants, à la validation et à l'analyse de la sécurité du procédé de fabrication ainsi qu'aux conséquences sur la sécurité et l'efficacité de la préparation.

b) Résumé de la toxicologie et de la pharmacologie (module 2.4 *Non-Clinical Overview* ou module 2.6 *Summary*)

Pour les produits radiopharmaceutiques novateurs, un *Nonclinical Overview* (module 2.4) comprenant une évaluation critique complète de l'ensemble des données disponibles doit être établi par un expert. Un résumé des études expérimentales doit par ailleurs être fourni dans les *Nonclinical Written / Tabulated Summaries* (module 2.6).

Pour les préparations bénéficiant d'une procédure simplifiée ou contenant un principe actif connu, une discussion scientifique fondée sur les données actuelles et pertinentes de la littérature et prenant en considération la qualité de la préparation et, notamment, son profil d'impuretés, doit être soumise sous la forme d'un *Nonclinical Overview*. Les *Nonclinical Summaries* doivent uniquement être établis avec des données expérimentales.

c) Résumé clinique (module 2.5 *Clinical Overview* et module 2.7 *CTD Summary*)

Le rapport bénéfice/risque ainsi que la valeur diagnostique ou thérapeutique de la préparation doivent être examinés de manière critique dans ce document. La validation (notamment la sensibilité et la spécificité) par rapport à une méthode reconnue (*gold standard*) est d'une importance capitale pour les produits diagnostiques. Les résultats des études doivent faire l'objet d'une analyse statistique.

Documentation de qualité (module 3)

L'ensemble des exigences liées à la documentation de la qualité pharmaco-chimique énoncées dans les documents prescriptifs pertinents (ICH, EMA, etc.) s'appliquent en principe aux produits radiopharmaceutiques. Les contrôles chimiques, analytiques et biologiques doivent répondre aux exigences des BPF.

a) Principes actifs**Dénomination :**

Dénomination commune internationale (DCI), dénomination conformément à la pharmacopée, nom chimique, code de développement, autres dénominations communes, numéro CAS.

Structure :

Formule développée, stéréochimie, poids moléculaire. Pour les peptides : séquence d'acides aminés, structure secondaire à quaternaire.

Propriétés physicochimiques :

En plus, pour les préparations issues des biotechnologies : activité biologique et caractérisation.

Fabrication :

En général, les procédés de fabrication alternatifs donnent lieu à des préparations d'une qualité radiochimique différente, notamment en ce qui concerne les impuretés. C'est pourquoi un seul procédé de synthèse peut être autorisé pour chaque préparation.

Les particularités ci-après s'appliquent en outre à la fabrication des **radionucléides**.

Fabrication du radionucléide :

Les réactions nucléaires employées, y compris celles qui produisent des sous-produits ou des impuretés, doivent être décrites en détail, en particulier en ce qui concerne la demi-vie, le type et l'énergie du rayonnement ainsi que les effets perturbateurs engendrés par les impuretés.

Nucléides obtenus par bombardement de cibles : matériau cible et enveloppe de la cible :

- Composition, forme chimique, pureté chimique, état physique et additifs chimiques éventuels, susceptibles d'influer sur le produit
- Méthode d'irradiation, environnement physique et chimique (support de la cible)
- Rendement

Nucléides produits par fission :

Il convient d'indiquer l'ensemble de la chaîne de nucléides, de la matière première initiale (impuretés comprises) jusqu'aux nucléides filles stables correspondants, y compris la demi-vie, le type et l'énergie du rayonnement. Les effets perturbateurs provoqués par les impuretés ou la matière première doivent être discutés.

Traitement du radionucléide :

Description détaillée de l'isolation (séparation de la cible) et de l'enrichissement du radionucléide souhaité ; rendement.

Propriétés physiques du radionucléide :

Il faut indiquer en détail la demi-vie, le type et l'énergie du rayonnement ainsi que l'évolution dans le temps à compter de la fabrication du radionucléide et jusqu'à la date d'expiration du médicament ainsi que les aspects importants pour l'élimination.

Validation et/ou évaluation du procédé :

L'accent doit être mis sur la fabrication stérile et l'apyrogénicité. Les résultats obtenus sur un nombre adéquat de lots représentatifs doivent être fournis (en général 10 lots pour les préparations destinées à la TEP).

Analyse de la sécurité de fabrication : les étapes critiques et les contrôles en cours de fabrication correspondants doivent être examinés en détail en vue de garantir la qualité et la sécurité.

Caractérisation :

Pour les préparations issues des biotechnologies : caractérisation de la structure primaire à quaternaire, de l'activité biologique et des propriétés immunochimiques.

Impuretés :

Les impuretés, notamment les nucléides et les métaux, doivent faire l'objet d'une analyse et d'une quantification approfondies sur au moins trois lots représentatifs lors de la validation. Les conséquences sur la qualité de la préparation, le marquage des kits ainsi que la sécurité et, éventuellement, l'efficacité et la qualité des images doivent être discutées de façon critique.

Si certaines impuretés (p. ex. des impuretés émettant des rayons γ dans des préparations émettrices de rayons β de faible énergie) interfèrent avec la mesure de l'activité à administrer, il convient de l'aborder de manière approfondie et de le mentionner dans l'information professionnelle.

Spécifications :

Les spécifications choisies doivent être adaptées pour permettre l'identification de défauts de qualité pertinents pour la sécurité avant la libération du principe actif. Cet aspect est particulièrement important pour les nucléides de courte durée de vie et les préparations destinées à la TEP.

Analytique :

Il convient de prendre en compte les mesures de radioprotection pour le personnel qui effectue les tests.

Analyse de lots :

Les résultats de trois lots représentatifs au moins doivent être soumis (au moins dix lots pour les préparations destinées à la TEP).

b) Produit fini

Pour les **générateurs**, il convient de fournir en sus les données spécifiques suivantes :

- description générale du système ;
- description détaillée des composants du système pouvant influencer sur la qualité ou la composition des nucléides filles et/ou de l'éluat ;
- notice d'utilisation détaillée, validation comprise ;
- données détaillées sur l'élution, plan d'élution compris ;
- attestation de conformité en termes de sécurité opérationnelle conformément au chapitre 6 ;
- composition détaillée de l'éluat, y compris une analyse chimique de trois lots représentatifs au moins.

Médicaments issus des biotechnologies / fabriqués par génie génétique :

Il convient de tenir particulièrement compte des aspects suivants :

- activité biologique et spécificité des anticorps ou des peptides ;
- absence de germes pathogènes ;
- absence d'ADN contaminant ou de protéines étrangères.

Composition :

Pour les radionucléides, il faut indiquer l'activité par unité galénique (en Bq) ainsi que l'activité spécifique (à la date de calibrage).

Pour les biomolécules, il faut indiquer l'activité biologique.

Tous les composés nécessaires au marquage doivent être mentionnés (p. ex. sels stanniques pour la réduction du pertechnétate).

Dans les générateurs, les nucléides mères et filles sont considérés comme des composants actifs.

Il convient d'indiquer également les numéros E des excipients (colorants, stabilisateurs, etc.) s'ils sont disponibles.

La compatibilité du principe actif avec les excipients doit être discutée. De même, les propriétés physicochimiques du principe actif qui sont essentielles pour la qualité, la sécurité et l'efficacité doivent être mentionnées et discutées.

Il convient d'indiquer et de justifier la fonction, le choix et les propriétés des excipients.

Les excédents de fabrication ou de stabilité doivent être justifiés.

Propriétés physicochimiques et biologiques :

Les propriétés physicochimiques de la préparation, y compris le pH, l'osmolarité, la solubilité, les polymorphismes (p. ex. pour les complexes), la distribution granulométrique (suspensions, colloïdes), etc. doivent être indiquées et commentées.

Pour les préparations issues des biotechnologies, il faut mentionner l'activité biologique et immunologique.

Conditionnement et système de fermeture :

Le fabricant doit fournir des données sur tous les matériaux utilisés qui entrent en contact avec le produit radiopharmaceutique ainsi que sur leurs interactions.

Lorsque les conditionnements sont standardisés, l'indication de la pharmacopée en vigueur sur laquelle ils reposent est suffisante. Pour **tous les conditionnements non standardisés**, il convient en revanche de fournir des données détaillées pour les points suivants :

- nom du matériel et numéro de référence ;
- fabricant ;
- structure, présentation ;
- composition ;
- propriétés chimiques et physiques.

Ces données doivent également être fournies pour les **accessoires** et en particulier pour :

- les sets de perfusion ;
- les seringues ;
- les accessoires des générateurs (comme les colonnes, les récipients, les bouchons) ;
- les substances devant être ajoutées (p. ex. pour le siliconage) pendant la fabrication des conditionnements (flacons en verre, ampoules, bouchons, etc.).
- Les matériaux des récipients et/ou les accessoires qui ne doivent pas être utilisés pour la préparation (marquage) doivent être mentionnés.

Fabrication :

Il convient de mentionner tous les fabricants impliqués. Pour les radionucléides en particulier, l'ensemble de la chaîne de production doit pouvoir être retracée. Les responsabilités doivent être clairement indiquées pour chaque étape. Le responsable technique du titulaire de l'autorisation du produit fini doit être mentionné dans le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4*

Le procédé de fabrication doit être décrit en détail sous forme de texte et de graphique (diagrammes).

Les étapes critiques doivent être identifiées et discutées.

Pour les **kits** (trousses de marquage), il faut décrire en détail :

- la fabrication de la substance (non radioactive) à marquer (kit) ;
- les prescriptions de marquage (procédé de préparation) et
- les instructions pour le contrôle de qualité de la préparation marquée prête à l'emploi.

Toutes les étapes du procédé de fabrication doivent être validées.

Pour les kits, il faut également valider le procédé de marquage ainsi que le contrôle de la qualité de la préparation marquée prête à l'emploi.

Les étapes critiques et leur contrôle (contrôle en cours de fabrication) doivent être décrits et justifiés dans le cadre d'une analyse de la sécurité de fabrication.

Spécifications :

Les spécifications pertinentes pour l'utilisateur doivent être mentionnées dans l'information professionnelle.

Les spécifications doivent être justifiées en ce qui concerne la reproductivité de la qualité et de la sécurité. On utilisera de préférence des méthodes reconnues (comme la Ph. Eur.). Toutes les méthodes de contrôle qui ne figurent pas dans une pharmacopée doivent être intégralement validées.

Contrôle du produit fini :

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les caractéristiques spécifiques à contrôler comprennent aussi les points suivants :

- identité des nucléides ;
- pureté des nucléides ;
- pureté radiochimique ;
- pureté chimique ;
- activité spécifique.

En plus, pour les **générateurs** :

- tests portant sur les fuites de nucléide mère provenant du générateur.

Pour les kits, il convient d'indiquer et de valider les spécifications minimales des générateurs ou préparations à utiliser pour le marquage.

Contrôle de lots :

Tous les tests de routine réalisés sur chaque lot du produit fini doivent être indiqués. La fréquence des tests qui ne font pas partie des tests de routine doit également être précisée. Pour les produits finis figurant dans les pharmacopées en vigueur, il convient d'utiliser les monographies correspondantes. Les procédures d'analyse autres que celles mentionnées dans les pharmacopées ou dans des recommandations reconnues à l'échelle internationale doivent être validées selon les recommandations de l'ICH.

Pour obtenir une autorisation, les résultats des contrôles sur le produit fini doivent être justifiés sur trois lots représentatifs au moins.

Les données relatives aux mesures de précaution particulières à respecter lors du stockage et sur les dates limites d'utilisation (au plus tôt et au plus tard) doivent être mentionnées par rapport à cet « *Activity Reference Time* » (date et heure de calibrage).

Caractérisation des impuretés :

Les impuretés dans le produit fini ou dans le médicament prêt à l'emploi doivent être soigneusement identifiées. Leur incidence sur la qualité, la sécurité et l'efficacité (p. ex. l'imagerie) de la préparation doit être discutée.

Les spécifications doivent être choisies de sorte que tous les défauts de fabrication possibles identifiés lors de l'analyse de la sécurité de fabrication puissent être détectés avant la libération de la préparation.

Stabilité :

Indication des contrôles et de leurs résultats (données originales), y compris évaluation critique et calendrier pour les autres études de stabilité en cours.

Le délai de conservation, les conditions de stockage recommandées et les spécifications à expiration de la durée de conservation doivent être attestés par les documents relatifs à la stabilité.

En cas de possibilité de formation de produits de dégradation, des méthodes de caractérisation ou les procédures d'analyse pour leur détermination quantitative doivent être indiquées. La quantité maximale tolérable de produits de dégradation doit être précisée et justifiée en tenant compte de la pharmacopée et des directives de l'ICH.

L'influence réciproque du produit pharmaceutique et du conditionnement doit être décrite dans tous les cas où un tel risque existe (et notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols).

Les données sur la conservation des générateurs, trousse de marquage et produits marqués radioactivement doivent être fournies. La conservation (et les instructions de stockage) en ampoules multidoses doit être documentée.

Les conditions de conservation (température, état physique, etc.) avant et après la préparation du produit doivent être indiquées.

Documentation préclinique (module 4)

Des analyses non cliniques permettant de déterminer les caractéristiques ou la sécurité doivent être menées conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire en dehors des analyses portant sur la pharmacodynamique primaire et secondaire. Les images natives (p. ex. photographies, scintigrammes, images des analyses histologiques) doivent être présentées au format électronique (CD ou DVD). Les fichiers d'images doivent être disponibles dans leur format original (p. ex. DICOM), ainsi que dans un format d'image courant pouvant être lu sur un ordinateur de bureau sous Windows et offrir une qualité permettant une évaluation optimale.

La documentation préclinique doit attacher une importance particulière aux points mentionnés aux chapitres 5 et 6 et aux aspects spécifiques aux produits radiopharmaceutiques ci-après.

a) Produits radiodiagnostiques

Pharmacocinétique, en particulier biodistribution en rapport avec l'imagerie et la dosimétrie.

Documentation clinique (module 5)

Les essais cliniques doivent satisfaire aux exigences actuelles des bonnes pratiques cliniques (BPC). Tous les exemplaires de la documentation doivent contenir des illustrations originales (scintigrammes, images histologiques, etc.) ou des impressions de très bonne qualité permettant leur examen. Les scintigrammes / scans peuvent également être soumis sous forme électronique (sur DVD). Les données rendues anonymes des patients ainsi que les modalités de l'imagerie doivent être indiquées.

Le choix et la conception des études cliniques doivent être justifiés pour chaque préparation (produit diagnostique ou thérapeutique, indications). Il faut étudier et motiver la posologie optimale et l'activité. Les études cliniques doivent faire l'objet d'une analyse statistique.

La sécurité et l'efficacité ainsi que le rapport bénéfice/risque et l'importance médicale du diagnostic ou du traitement dans les indications revendiquées dans le groupe de patients concerné doivent être examinés de manière complète et critique par rapport aux alternatives existantes.

a) Produits radiodiagnostiques

Pour un produit diagnostique, les conditions de l'examen doivent être validées et décrites en détail. Tous les facteurs (comme une co-médication) susceptibles d'interférer avec les résultats doivent être discutés et mentionnés dans l'information professionnelle. Dans ce contexte, la validation du procédé diagnostique (conditions et qualité de l'imagerie, sensibilité et spécificité du diagnostic, valeurs cibles et variabilité d'une analyse fonctionnelle, interprétation des résultats, expérience requise de l'utilisateur, etc.) est essentielle.

b) Produits radiothérapeutiques

La dosimétrie et la toxicité chimique et liée aux rayonnements sont particulièrement importantes. Le potentiel d'interaction d'un produit radiothérapeutique avec d'autres médicaments ainsi que l'impact du rayonnement sur la toxicité pour les organes (en cas de monothérapie ou en association avec d'autres médicaments comme des cytostatiques, p. ex.) doivent être étudiés.

6.3.2 Études précliniques et cliniques menées avec des produits radiodiagnostiques

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques doivent être étudiés chez la même espèce animale que celle utilisée pour les études toxicologiques et permettre une extrapolation à l'être humain (notamment concernant la distribution et l'élimination).

Sécurité et détermination de la dose

Les **produits radiodiagnostiques** sont divisés en différentes classes de sécurité en fonction de leur composition :

Classe 1 : produits radiodiagnostiques avec des molécules vectrices qui sont administrés en si petites quantités qu'aucun effet pharmacologique ne doit être attendu.

Classe 2 : produits radiodiagnostiques avec des molécules vectrices biologiques qui sont certes administrés en si petites quantités qu'aucun effet pharmacologique ne doit être attendu, mais qui peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité en raison de leur nature biologique. Pour les produits radiodiagnostiques de cette classe, les risques de sensibilisation doivent être évalués.

Classe 3 : produits radiodiagnostiques avec des molécules vectrices qui sont administrés en quantités importantes si bien que des effets pharmacologiques doivent théoriquement être attendus. Pour cette classe de produits radiodiagnostiques, des études portant sur la sécurité doivent être réalisées chez un nombre limité de patients dans le cadre d'une étude de phase I.

Pour les produits radiodiagnostiques des classes 1 et 2, il n'est pas nécessaire de déterminer de doses maximales. En revanche, cela doit être fait pour les préparations de classe 3.

La dose à administrer pour un produit radiodiagnostique donné découle avant tout de la dose de rayonnement attendue et nécessaire que le patient va absorber. Les considérations relatives à la pharmacologie et aux effets secondaires potentiels (notamment les réactions d'hypersensibilité, le potentiel allergique) sont des paramètres secondaires pour la détermination de la dose des produits radiodiagnostiques, mais doivent aussi être pris en considération dans la documentation de la sécurité.

Les exigences liées aux études de détermination de la dose, qui varient en fonction des classes de sécurité susmentionnées, sont les suivantes :

Classe 1 : des études de détermination de la dose ne sont généralement pas nécessaires pour les produits de cette classe. Les doses minimales sont dérivées de modèles physiques et/ou mathématiques. Le paramètre considéré comme pertinent pour déterminer les doses maximales est la dose de rayonnement maximale acceptable.

Classe 2 : une réaction immunitaire aux produits radiodiagnostiques d'origine biologique étant possible, la dose adaptée pour les produits de cette classe est déterminée en fonction d'une dose minimale de protéines avec une dose radioactive maximale (préparations avec une activité spécifique élevée).

Classe 3 : les doses maximales des produits radiodiagnostiques de cette classe découlent des effets pharmacologiques susceptibles d'être observés avec la molécule vectrice à partir d'une certaine quantité. Pour la dose minimale, l'élément pertinent est la dose de rayonnement minimale nécessaire pour poser le diagnostic.

Études de toxicité

Aucune étude préclinique sur la toxicité chronique, la toxicité pour la reproduction et la carcinogénéicité (exception : mutagénéicité) n'est nécessaire pour évaluer la sécurité des produits radiodiagnostiques. Des études portant sur la toxicité aiguë peuvent être demandées pour les nouveaux produits radiodiagnostiques de classe 3.

Profil d'effets secondaires

Des données sur les réactions allergiques, immunologiques ou d'hypersensibilité potentielles doivent être présentées ici.

Dosimétrie : dose de rayonnement absorbée estimée

Des données pharmacocinétiques devraient suffire pour les calculs dosimétriques relatifs aux produits radiodiagnostiques. Les données issues des expérimentations animales (extrapolées aux doses estimées chez l'être humain) doivent être confirmées ou remplacées par des données obtenues chez l'être humain. Des facteurs comme l'âge, l'état clinique et en particulier, la présence de troubles de la fonction hépatique et rénale doivent être pris en considération lors de l'estimation de la dose.

Il est recommandé d'avoir recours à la méthode du comité *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) pour calculer les doses absorbées. Le modèle utilisé pour le calcul de l'activité cumulée (intégrale sur le temps de l'activité) dans les organes sources doit être expliqué et la source des données (expérimentations animales ou études chez l'être humain) doit être indiquée. Les paramètres physiques (p. ex. dose absorbée dans l'organe cible par unité d'activité cumulée dans l'organe source) doivent provenir des tableaux du MIRD.

Il convient par ailleurs d'utiliser les facteurs de pondération établis par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) pour calculer les doses effectives. Ces facteurs n'étant pas valables pour les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées, les adaptations nécessaires pour ces groupes de patients doivent être indiquées.

Si d'autres méthodes sont utilisées pour calculer les doses absorbées par les organes, des détails doivent être donnés et les rapports originaux doivent être joints à la documentation.

La dose correspondant à l'organe absorbant la plus grande quantité de rayonnements et toutes les autres données nécessaires pour calculer les doses de rayonnement effectives correspondant aux doses pertinentes absorbées par les organes doivent être précisées (unité : mGy/MBq, mGy par unité

d'activité). L'estimation de la dose de rayonnement doit également récapituler la dose effective de rayonnement au vu des facteurs de pondération de la CIPR et être indiquée en mSV/MBq.

6.3.3 Études précliniques et cliniques menées avec des produits radiothérapeutiques

Les exigences précliniques et cliniques applicables aux produits radiothérapeutiques sont basées sur les directives internationales actuelles de l'EMA et de la FDA. Il s'agit en particulier des documents suivants :

a) EMA :

- directive 3AQ20a Radiopharmaceuticals¹⁸
- Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents¹⁹
- Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents²⁰

b) FDA :

- Guidance for Industry on Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals (directive de la FDA²¹ concernant les effets stochastiques possibles)
- Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Parts 1 – 3²²

Dosimétrie : dose de rayonnement absorbée estimée

Les exigences applicables ici sont identiques à celles fixées pour la dosimétrie avec les produits radiodiagnostiques (voir plus haut).

6.3.4 Contrôle de la sécurité opérationnelle des générateurs

L'ORaP et les exigences de l'OFSP doivent être prises en considération.

Introduction

Le contrôle de la sécurité opérationnelle des générateurs de radionucléides doit garantir que, lorsqu'ils font l'objet d'une utilisation correcte, les générateurs ne peuvent être sources d'aucune exposition aux radiations non autorisées ni pour le personnel qui les utilise ni pour l'environnement lors de leur élimination en fin de durée d'exploitation ainsi qu'en cas d'incident. En outre, le fonctionnement correct et la fiabilité des données relatives à l'activité doivent être assurés en exigeant un contrôle adapté de la qualité.

Le contrôle du générateur de radionucléides dans son ensemble est divisé en plusieurs étapes, chacune d'entre elles visant à évaluer des critères précis. Les exigences à remplir peuvent n'être détaillées que pour une partie de ces critères, à condition que l'on puisse déterminer clairement et dans tous les cas si le générateur contrôlé satisfait ou non aux critères. Ces critères concernent par exemple le blindage, le respect des prescriptions relatives au transport, les inscriptions apposées sur le générateur et les consignes d'utilisation. Lorsqu'aucune exigence impérative ne peut être fixée pour d'autres critères, il convient d'appliquer les principes de base généralement reconnus de la radioprotection.

Tout critère doit respecter les directives en matière de radioprotection et être examiné et justifié de manière suffisante par le requérant. Tous les documents techniques disponibles tels que les consignes d'utilisation, les étiquettes, les schémas de construction et les protocoles de mesure doivent être joints à la documentation d'autorisation.

¹⁸ www.ema.europa.eu

¹⁹ www.ema.europa.eu

²⁰ www.ema.europa.eu

²¹ www.fda.gov.

²² www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2), www.fda.gov (Part 3)

Contrôles

Les trois groupes de critères suivants doivent être contrôlés et évalués :

a) Contrôle des exigences formelles

Prescriptions relatives au transport :

Les générateurs de radionucléides, emballages d'expédition et documents d'accompagnement doivent respecter la réglementation nationale et internationale en matière de transport :

- Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) / ordonnance relative au transport des marchandises dangereuses par route (SDR) pour le transport routier ;
- Règlement concernant le transport international ferroviaire des marchandises dangereuses (RID) / ordonnance sur le transport de marchandises dangereuses par chemin de fer et par installation à câbles (RSD) pour le transport ferroviaire ;
- réglementation de l'Association internationale du transport aérien (IATA) pour le fret aérien.

Il convient en particulier d'établir si le matériel d'emballage présente la résistance requise et si le débit de dose ambiante en surface et à une distance d'un mètre ne dépasse pas les valeurs limites correspondantes. En outre, il faut vérifier si l'expédition a lieu dans des conditionnements certifiés.

Inscriptions sur le générateur de radionucléides :

Les étiquettes du conteneur de transport, du générateur et du blindage utilisés doivent être mises à disposition par le fournisseur et comporter, sous une forme parfaitement lisible, les indications suivantes :

- fabricant, fournisseur et service après-vente en Suisse ;
- nucléide mère et nucléide fille ;
- activité chargée du nucléide mère ainsi que date et heure de calibrage ;
- numéro de lot ;
- date de péremption ;
- mention « Attention, radioactif ! » et symbole de radioactivité selon l'annexe 8 ORaP, courtes consignes d'utilisation ;
- indication du fabricant / fournisseur concernant la reprise du générateur.

Documents d'accompagnement :

Il faut prévoir, pour chaque générateur de radionucléides, des documents d'accompagnement contenant les données suivantes :

- nucléide mère et nucléide fille ;
- formes chimiques et physiques des radionucléides ;
- activité du nucléide mère ;
- date et heure de calibrage de l'activité, date de péremption ;
- résultats des contrôles de fonctionnement et d'activité lors de l'expédition ;
- date d'envoi ;
- signature du contrôleur.

Étiquettes adhésives pour l'élution :

Il convient de joindre au générateur des étiquettes adhésives pour les flacons d'élution ou leur blindage. Ces étiquettes doivent être prêtes pour l'inscription des données suivantes :

- radionucléide ;
- date et heure de l'élution ;
- activité ;
- volume ;
- concentration de l'activité ;
- forme chimique.

Consignes d'utilisation :

Les consignes d'utilisation doivent être rédigées en français et en allemand au moins. Les préparatifs requis pour la mise en service du générateur et les manipulations nécessaires à l'éluotion doivent être décrits de manière simple et claire. Il faut également mentionner la procédure à appliquer en cas de défauts de fonctionnement : le personnel chargé de l'utilisation doit en particulier pouvoir déterminer clairement ce qu'il doit faire pour supprimer les défauts de fonctionnement et jusqu'où il peut intervenir avant d'avertir le service après-vente compétent (l'adresse et le numéro de téléphone du service après-vente le plus proche doivent être indiqués).

Élimination du générateur de radionucléides usagé :

Les générateurs usagés doivent être renvoyés au fournisseur ou au fabricant. Il convient de vérifier si le fabricant ou le distributeur du générateur a pris les dispositions requises et s'il a mentionné ces mesures sur le générateur lui-même aussi bien que dans les consignes d'utilisation.

b) Contrôle du blindage**Blindage du générateur de radionucléides :**

Le blindage fourni avec le générateur de radionucléides par le fabricant ou le blindage fixe chez le client prescrit par le fabricant pour l'utilisation du générateur doit réduire à 0,01 mSv/h le débit de dose ambiante au moment de la fourniture du générateur à une distance d'un mètre de la surface.

Blindage des flacons d'éluotion :

Un blindage pour les flacons d'éluotion doit être fourni lors de toute livraison initiale d'un générateur de radionucléides. Il convient de prouver que ce blindage est conçu pour permettre un prélèvement simple et sûr de l'éluat, sans exposition inutile du personnel aux rayonnements. L'installation du blindage doit permettre de ne dépasser en aucun cas un débit de dose de 1 mSv/h en surface et de lire facilement le volume élué.

c) Contrôle des critères opérationnels et techniques**Système générateur :**

Les différents modèles de générateurs disponibles sur le marché présentent des risques d'exploitation divers. Ainsi, des contaminations sont en principe possibles avec les systèmes utilisant la gravité ou une surpression (alors que ce n'est pas le cas avec un système à vide). De plus, les pompes et autres composants mobiles sont généralement sujets à incidents. Si la totalité de l'éluant est intégrée dans le générateur, il peut exister un risque de fuite et donc de corrosion. Le requérant doit donc prouver que le générateur fournit dans son principe de fonctionnement et dans sa conception actuelle la garantie requise d'une exploitation sûre et exempte de toute contamination.

Manipulation du générateur de radionucléides :

Il convient de veiller à ce que le maniement du générateur de radionucléides soit simple et sûr. Lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions, aucune mauvaise manipulation ne doit être possible.

Le requérant doit prouver que :

- des éluotions fractionnées sont possibles et peuvent être réalisées de manière simple et sûre ;
- les différentes manipulations sont suffisamment simples et sûres, si bien qu'une mauvaise manipulation ne peut pas entraîner un défaut de fonctionnement ou même une contamination et/ou qu'une mauvaise manipulation ne peut pas dégager accidentellement la colonne portante ;
- le récipient de l'éluant et les flacons d'éluotion ne peuvent être confondus.

Contrôle de la qualité par le fabricant :

Les contrôles de la qualité réalisés par le fabricant du générateur doivent garantir une utilisation sûre de ce dernier. Ils doivent comprendre au moins les points suivants :

- L'activité inscrite sur le générateur doit être contrôlée par une mesure de l'activité du nucléide mère dans le récipient primaire après son chargement.
- L'ensemble de l'activité (éluable) du nucléide fille dans le générateur de radionucléides pendant la période de calibrage doit être indiqué en pourcentage de l'activité déclarée du nucléide mère.
- Contrôle des autres facteurs critiques pour le générateur concerné.
- Les résultats des contrôles doivent être documentés en garantissant une traçabilité et consignés sur le bon de livraison (certificat).

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
2.1	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
2.0	Ajustements des noms de départements	ski, fua
1.1	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.0	Mise en œuvre de l'OPTh4	ze