

Positionspapier der OGNMB zur Herstellung von ^{68}Ga -Radiopharmaka

1. Anwendungsbereich

Dieses Positionspapier soll als Grundlage für nuklearmedizinische Einrichtungen dienen, die ^{68}Ga -Radiopharmaka für die direkte Anwendung an Patientinnen und Patienten herstellen.

2. Allgemeine Grundsätze

Die Herstellung von Radiopharmaka hat grundsätzlich nach den Vorgaben des AMG zu erfolgen.^a

Die allgemeinen Richtlinien zur „Guten Herstellpraxis“ (GMP) bei der Eigenherstellung („in-house“ Zubereitung) von Radiopharmaka an nuklearmedizinischen Instituten und zu nicht kommerziellen Zwecken sind in der aktuellen EANM-Guideline „current good radiopharmacy practice (cGRPP) for small-scale preparation of radiopharmaceuticals“ zusammengefasst.^b

Durch die Einführung eines entsprechenden Qualitätssicherungssystems, welches auch ein systematisches Risikomanagement umfasst, soll sichergestellt werden, dass die verwendeten ^{68}Ga -Radiopharmaka den Qualitätsanforderungen entsprechen.

Die Räume und Laborflächen müssen entsprechend ausgestattet sein, um eine aseptische Arbeitsweise bei der Herstellung zu ermöglichen und gleichzeitig die behördlichen Vorgaben des Strahlenschutzes einzuhalten.

Das Personal, das mit der Zubereitung von ^{68}Ga -Radiopharmaka betraut ist, muss nachweislich für die Zubereitung von Radiopharmaka (z.B. einschlägige Ausbildung in Radiologietechnologie, Pharmazie, Chemie, Nuklearmedizin) und für die aseptische Arbeitsweise (z.B. durch Mediafills) qualifiziert sein.

Eine für die Herstellung und Qualitätskontrolle verantwortliche Person muss eingesetzt werden und mit der Freigabe der Radiopharmaka betraut sein.

Durch den Einsatz verschiedener Aktivitäten, wie Schulungen, Dokumentation, Qualitätskontrollen, Aufsichtsfunktion soll sichergestellt werden, dass ausschließlich Zubereitungen mit entsprechender Qualität verwendet werden.

Die Anforderungen an die Qualität der hergestellten ^{68}Ga -Radiopharmaka unterscheiden sich je nach Art der Zubereitung (Herstellung aus Markierungskits oder unter Verwendung eines Synthesemoduls). Für die am häufigsten verwendeten ^{68}Ga -markierten Radiopharmaka (z.B. [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC und [^{68}Ga]Ga-PSMA-11) sind die Spezifikationen und die Prüfverfahren für die Qualitätskontrolle in spezifischen Arzneibuchmonographien festgelegt.^c Weiter gelten die Herstellerangaben bei zugelassenen Kits und Generatoren. Für alle anderen ^{68}Ga -Radiopharmaka muss eine entsprechende Validierung des Herstellungsprozesses und der Qualitätskontrolle vorgenommen werden.

Generatoren, Kits und Radionuklid-Vorstufen von radioaktiven Arzneimitteln, welche in Verkehr gebracht werden, gelten laut AMG als Arzneispezialitäten und unterliegen der Zulassung durch das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Die Rahmenbedingungen für den „Guten Arzneimittelkauf“ sowie allgemeine Hinweise zur „Guten Herstellungspraxis“ in Österreich sind im Positionspapier der OGNMB zu Bezug und Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln dargelegt.^d

3. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Radionuklidgenerator

Für die Zubereitung ⁶⁸Ga-markierter Radiopharmaka stehen ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Radionuklidgeneratoren von verschiedenen Herstellern zur Verfügung.

Die entsprechende Qualität des ⁶⁸Ga-Eluates für eine direkte Verwendung bei der Kit-Markierung kann nur durch einen zugelassenen Generator gewährleistet werden.

Bei einem nicht-zugelassenen Generator handelt es sich hingegen um ein radioaktives Ausgangsmaterial mit nicht definierter Qualität. Das gewonnene ⁶⁸Ga-Eluat ohne Arzneiqualität kann daher nicht direkt für eine Kit-Markierung verwendet werden. Nicht-zugelassene Generatoren können somit nur in Kombination mit einem Synthese-Modul zum Einsatz kommen, in denen entsprechende Reinigungsschritte inkludiert sind und die dadurch die Herstellung von ⁶⁸Ga-Radiopharmaka mit Arzneiqualität ermöglichen.

4. Herstellung von ⁶⁸Ga-Radiopharmaka aus zugelassenen Markierungskits

Bei der Zubereitung von ⁶⁸Ga-Radiopharmaka aus Markierungskits kommen zugelassene Komponenten (Generator und Kit) zum Einsatz, für die dieselben Voraussetzungen wie bei ^{99m}Tc-Radiopharmaka gelten.

Ist das nicht der Fall, ist darauf zu achten, dass alle verwendeten Komponenten Arzneimittelqualität aufweisen. Die Verwendung von nicht zugelassenen Generatoren und Kits ist nur möglich, wenn der Bezug den Rahmenbedingungen für „Guten Arzneimittelkauf“ entspricht.²

Es sollte ein spezieller Arbeitsplatz für die Zubereitung zur Verfügung stehen, der einen ausreichenden Strahlenschutz und eine aseptische Arbeitsweise (Reinheitsklasse A) gewährleistet. Dazu eignet sich beispielsweise ein abgeschirmter Laminar Air Flow (LAF) umgeben von Reinheitsklasse C oder ein abgeschirmter Isolator („Heiße Zelle“) umgeben von Reinheitsklasse D.¹

Bei der Kit-Markierung sind die Anweisungen der Packungsbeilage zu beachten. Üblicherweise ist für ⁶⁸Ga-Radiopharmaka, die aus zugelassenen Komponenten hergestellt sind, eine stark vereinfachte Qualitätskontrolle ausreichend. Diese sollte folgende Mindestanforderungen beinhalten:

- Regelmäßige Bestimmung der Elutionsausbeute und des ⁶⁸Ge-Durchbruches des Generators (z.B. wöchentlich)
 - Bestimmung der radiochemischen Reinheit des hergestellten ⁶⁸Ga-markierten Radiopharmakons (z.B. mittels Dünnschichtchromatographie/ITLC) und des pH-Wertes (z.B. mittels Indikator-Streifen)
- Empfehlenswert ist auch die regelmäßige Durchführung von Sterilitätstests und Endotoxintests, um die aseptische Arbeitsweise zu überwachen.

Die verantwortliche Person muss sicherstellen, dass das Radiopharmakon laut Herstellerangaben zubereitet wurde und ausschließlich Zubereitungen mit entsprechender Qualität verwendet werden.

5. Herstellung von ⁶⁸Ga-markierten Radiopharmaka unter Verwendung eines Synthese-Moduls

Automatisierte Synthese-Module kommen bei der extemporanen Zubereitung aus zugelassenen und nicht zugelassenen Materialien zur Anwendung. Die allgemeinen Richtlinien für die Herstellung von Radiopharmaka unter Zuhilfenahme dieser Systeme sind in der aktuellen EANM-Guideline „guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective“ zusammengefasst.^e Die verantwortliche Person für die

Herstellung muss über eine entsprechende Ausbildung und praktische Erfahrung in der Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln verfügen. Der Nachweis zur Qualifikation kann über die EANM-zertifizierte postgraduale Ausbildung in Radiopharmazeutischer Chemie und Radiopharmazie erbracht werden.

Räumliche Voraussetzungen:

Es wird empfohlen, das Synthesemodul in einem abgeschirmten Isolator („Heiße Zelle“) zu betreiben. Die Anforderungen an die Reinheitsklasse hängen von den durchgeführten Arbeitsschritten ab. Für Synthesen in geschlossenen Systemen (kein direkter/indirekter Kontakt zwischen Produkt und Umgebung) ist die Durchführung der Arbeitsschritte in Reinraumklasse C ausreichend. Offene Arbeitsschritte, wie beispielsweise die Verwendung von offenen Gefäßen für Zwischenprodukte oder das Endprodukt, sollten in Reinraumklasse A durchgeführt werden. Dazu zählt auch das Anstechen des Septums des Endprodukt-Fläschchens (indirekter Kontakt). Die Produktabfüllung sollte daher nach Möglichkeit in Reinraumklasse A durchgeführt werden. Das Anstechen des Septums des Endprodukt-Fläschchens in Reinraumklasse C sollte in einer Risikoanalyse bewertet werden.

Die Reinraumklasse der Umgebung ist den durchgeführten Arbeitsschritten und dem Produktrisiko anzupassen. Um eine aseptische Arbeitsweise in der „Heiße Zelle“ sicherzustellen sollte die Luftqualität in der Umgebung zumindest der Reinheitsklasse D entsprechen. Abweichende Installationen bedürfen einer Risikoabschätzung. Die Dicke der bleiabgeschirmten Gehäusewände hängt von der Menge und der Art des Umganges ab und unterliegt der Genehmigung durch die zuständige Strahlenschutzbehörde.

Gerätedesign:

Automatisierte Syntheseeinheiten bestehen aus einer mechanisch/elektronischen Einheit und einem Syntheseteil. Die mechanische Einheit beinhaltet im allgemeinen Heizelemente, Spritzenmotoren, Ventile, pneumatische Systeme und die entsprechende Steuerelektronik. Der Syntheseteil beinhaltet Reaktoren, Spritzen, Leitungen inkl. Mehrweghahnsysteme, Behälter für Reagenzien und Lösungen und ggf. Kartuschen. Prinzipiell werden zwei Systeme unterschieden:

- Systeme mit fest inkludierten Leitungen und Fördersystemen, welche wiederholt verwendet werden. In diesem Fall sind eine Reinigung und auch eine Validierung des Reinigungsprozesses zwingend notwendig, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden.
- Kassetten-basierte Systeme, in denen das Radionuklid so wie alle Reagenzien und Lösungen, die für die Herstellung nötig sind, nur Kontakt mit dem Einwegmaterial (= Kassette) haben, welches nach der Synthese entsorgt wird. Somit ist keine Reinigung des Systems nötig. Außerdem sind solche Systeme flexibler in der Herstellung unterschiedlicher Radiopharmaka und in knappen Abständen einsetzbar, ohne das Personal erhöhten Strahlendosen auszusetzen.

In jedem Fall muss das Gerät für die geplante Anwendung geeignet sein. Dieser Nachweis kann über eine Qualifizierung des Systems erreicht werden.^f Im Rahmen von regelmäßigen Wartungsintervallen sollte eine Requalifizierung vorgenommen werden.

Prozessdurchführung:

Der Herstellungsprozess beinhaltet drei Schritte: Vorbereitung, Synthese und Nachbereitung. Die Vorbereitung inkludiert, wenn nötig, die Montage der Kassette so wie das Bereitstellen aller Reagenzien und Materialien inklusive deren Transfer oder Befestigung an der Kassette. Optimaler Weise wird die Vorbereitung der Materialien und Reagenzien so weit möglich in einem LAF unter

Einhaltung einer aseptischen Arbeitsweise durchgeführt. Wird die Synthese in einem geschlossenen Kabinett unter Luftklasse A durchgeführt müssen alle Reagenzien, Materialien und die Kassette über entsprechende Schleusen ohne Öffnen des Kabinettes eingebracht werden. Wenn die Abfüllung in einer eigenen Abfüllzelle vorgenommen wird, die getrennt vom Synthesemodul ist, kann die Montage und Befüllung auch durch Öffnen des Reaktionsraumes direkt durchgeführt werden. Die für die Herstellung verwendeten Reagenzien und Materialien müssen im Syntheseprotokoll dokumentiert werden.

Die Synthesesteuerung erfolgt über entsprechende anbieterspezifische Programme. Die Verantwortung, dass ein Programm für die Herstellung geeignet ist, liegt jedoch beim Anwender und muss mit entsprechenden Testsynthesen („Masterbatches“) sichergestellt werden. Während der Synthese ist heiße Zelle aus Hygiene- und Strahlenschutzgründen geschlossen zu halten. Interventionen während der Synthese sind zu vermeiden. Ist die „Heiße Zelle“ mit Handschuheingriffen oder Manipulatoren ausgerüstet, kann im Notfall ein manueller Eingriff durchgeführt werden. Bei jeder solchen Intervention muss das Risiko einer Strahlenexposition und der erwartete Nutzen abgewogen und als Abweichung dokumentiert werden. Ein In-Prozess-Monitoring der Hygieneparameter (z.B. mit Sedimentationsplatten oder Abklatschplatten) wird empfohlen.

Am Ende der Synthese wird die Aktivitätsmenge im Produktgefäß bestimmt und die Probenahme für die Qualitätskontrolle durchgeführt. Alle Proben und das Produkt werden abschließend in entsprechenden Abschirmbehältern ausgeschleust.

Alle Prozesse inklusive aller nötigen Parameter müssen dokumentiert werden.

Qualitätskontrolle:

Vor Freigabe des Produktes muss eine Qualitätskontrolle des hergestellten Präparates erfolgen. Die zu überprüfenden Parameter sind idealerweise im europäischen Arzneibuch spezifiziert. Ist das Präparat dort nicht in einer Monographie gelistet müssen in Anlehnung an allgemeine oder ähnliche Monographien die Produktspezifikationen definiert werden. In jedem Fall müssen die Qualitätskontrollmaßnahmen validiert werden.

Üblicherweise werden die Aktivitätsmenge, das abgefüllte Volumen, der pH-Wert, das Aussehen, die radiochemische Reinheit, die Identität und die Substanzmenge vor der Applikation geprüft. Zusätzlich kann auch die Radionuklididentität mittels Gammaskopie und Halbwertszeit-Bestimmung überprüft werden sowie der Endotoxingehalt bestimmt werden. Nach vorläufiger Freigabe erfolgt, zumindest stichprobenartig, ein Sterilitätstest, sowie die Bestimmung des Germaniumdurchbruches, sowie die gaschromatographische Bestimmung der im Prozess eingesetzten Lösungsmittel.

Es dürfen nur Produkte mit entsprechender Qualität freigegeben werden. Abweichungen im Prozess und Ergebnisse, die außerhalb der vorgegebenen Spezifikationen liegen sind zwingend zu dokumentieren.

Zur Sicherstellung der Qualität dient auch entsprechendes Training des Personals, sowie die ausführliche Dokumentation und Aufsicht bei der Durchführung der Prozesse der Herstellung und Qualitätskontrolle durch eine verantwortliche Person.

Literatur:

- a Bundesgesetz über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (AMG): <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>
- b [Guideline on current good radiopharmacy practice \(cGRPP\) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals | EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry | Full Text \(springeropen.com\)](#)
- c European pharmacopoeia 10th edition. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2020.
- d [Positionspapier Radiopharmaka OGNMB 2019.pdf](#)
- e [Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective \(eanm.org\)](#)
- f [Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals | EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry | Full Text \(springeropen.com\)](#)