



*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento relativo a "Linee guida per l'applicazione delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare".

Rep. Atti n. ~~192~~ <sup>192</sup>/CSR del 28 ottobre 2010

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 28 ottobre 2010:

VISTI gli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO il decreto del Ministro della salute 30 marzo 2005 recante "Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana";

VISTA la nota in data 17 giugno 2010, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso, ai fini del perfezionamento di un apposito accordo in questa Conferenza, il documento in oggetto con allegati tre Modelli di manuali di qualità denominati, rispettivamente, "Preparazioni estemporanee di radiofarmaci", "Preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo" e "Preparazioni estemporanee in cui si effettua la marcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti, piastrine)";

CONSIDERATO che, in data 24 giugno 2010, la proposta di accordo di cui trattasi è stata inoltrata alle Regioni ed alle Province autonome;

RILEVATO che, nel corso dell'incontro tecnico svoltosi il 12 luglio 2010, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche al documento di cui trattasi;

VISTA la nota del 23 luglio 2010, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione dello schema di accordo in oggetto che tiene conto delle proposte di modifica formulate dalle Regioni e Province autonome nel corso della predetta riunione;

VISTA la lettera in data 2 agosto 2010 con la quale la predetta definitiva versione della proposta di accordo di cui trattasi è stata diramata alle Regioni e alle Province autonome;





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

CONSIDERATO che, in data 5 ottobre 2010, la Regione Veneto, Coordinatrice interregionale in sanità, ha comunicato l'avviso tecnico favorevole;

VISTA la nota in data 22 ottobre 2010, con la quale il Ministero della salute ha precisato che le modifiche concordate nel corso della riunione tecnica del 12 luglio 2010 sono contenute nelle "linee guida" inviate con nota in data 23 luglio u.s. e che i "Modelli di manuale di qualità" ad esse allegati sono rimasti invariati rispetto a quanto già trasmesso in data 17 giugno 2010;

CONSIDERATO che, in data 22 ottobre 2010, la predetta nota è stata portata a conoscenza delle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano;

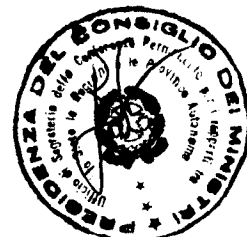
ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nei seguenti termini:

Considerati:

- il decreto del Ministro della salute 2 maggio 2002, recante "Pubblicazione della XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana";
- le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia contenute nella XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- la Monografia Generale relativa a "Preparazioni Radiofarmaceutiche" contenuta nella XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modifiche e integrazioni, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";
- il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 4 luglio 2008 recante "Proroga del termine per l'entrata in vigore delle «Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare», contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana";
- il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 3 dicembre 2008, recante «Pubblicazione della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;





# Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

- il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 16 luglio 2009 recante "Ulteriore proroga del termine per l'entrata in vigore delle «Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare», contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;
- il decreto del Ministro della salute 24 giugno 2010 recante "Proroga del termine per l'entrata in vigore delle «Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare», contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

SI CONVIENE

sulle "Linee Guida per l'applicazione delle "Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare" nei termini di cui all'allegato sub A parte integrante del presente atto.

IL SEGRETARIO  
Cons. Ermenegilda Siniscalchi



IL PRESIDENTE  
On. Dott. Raffaele Fitto

Allegato A<sup>SUB</sup>



*Ministero della Salute*

**LINEA GUIDA PER L'APPLICAZIONE DELLE  
NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI  
RADIOFARMACI IN MEDICINA NUCLEARE**



## Introduzione

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) sono un complesso di indicazioni tecniche, pertinenti l'organizzazione e gestione delle attività relative alla preparazione dei radiofarmaci, a cui le strutture di medicina nucleare dovranno attenersi per rispondere a quanto disposto dal D.M. 30/03/2005.

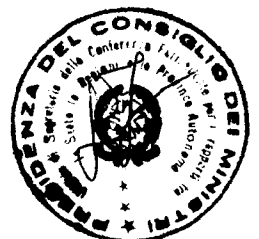
Una puntuale valutazione della realtà italiana ha evidenziato le criticità incontrate dalle strutture interessate nell'applicazione di tale normativa; tali difficoltà originano soprattutto dal variegato panorama della Medicina Nucleare in Italia, che vede un elevato numero di strutture medie e medio – piccole presso le quali vengono svolte attività di preparazione di radiofarmaci semplici (utilizzo di kit) e preparazioni complesse.

Per consentire la regolare prosecuzione delle attività clinico-assistenziali nelle strutture di Medicina Nucleare unitamente al loro adeguamento al disposto normativo, l'entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione, è stata prorogata al 30 giugno 2010, attraverso l'adozione del Decreto Ministeriale 16 luglio 2009.

Al fine di valutare il metodo migliore per rispondere alle richieste delle Strutture di Medicina Nucleare di avere una serie di linee guida pratiche, di semplice attuazione e che – pur calate nella realtà clinica giornaliera – consentissero di operare nel rispetto dei principi generali previsti dalla normativa, è stato costituito un "Gruppo di lavoro sui radiofarmaci" composto da rappresentanti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Segretariato della Farmacopea Ufficiale, dell'Agenzia Italiana del Farmaco, della Conferenza Stato-Regioni, dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera.

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato in maniera approfondita il contenuto tecnico allegato al D.M. 30/03/05, ha elaborato la linea guida e gli allegati modelli di Manuale di qualità per offrire

La Linea guida offre agli Operatori una traccia, operativa, per realizzare l'adeguamento alle NBP-MN e permettere una attuazione armonizzata da parte delle strutture interessate



del D.M. 30 marzo 2005, pur lasciando alle singole strutture l'opportunità di realizzare dei manuali di qualità adatti alle specifiche attività clinico-assistenziali.

La Linea guida prende in considerazione, separatamente, diversi aspetti della preparazione dei radiofarmaci relativamente a preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo.

In relazione a ciò sono stati redatti modelli di manuale di qualità, che fanno parte integrante della Linea guida stessa. Tali modelli possono costituire la base iniziale per la stesura e/o implementazione del manuale di qualità da adottare nelle realtà locali, con lo scopo di perseguire standard di qualità e sicurezza sempre più elevati che prevedano anche il periodico aggiornamento dei manuali stessi, con una frequenza almeno triennale.

La presente Linea guida descrive per capitoli i punti comuni relativamente alle diverse attività concernenti la preparazione dei radiofarmaci in Medicina nucleare; per quanto concerne la gestione degli aspetti specifici, la Linea guida fa esplicito rimando al contenuto dei modelli per la preparazione dei manuali di qualità.

### **Riferimenti**

I riferimenti della Linea guida sono:

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).

Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.

Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs. 230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.

Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.

Farmacopea Europea, ultima edizione.

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Manuale di Qualità Aziendale, eventualmente Dipartimentale e di Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare.

### **Campo di Applicazione**

La presente Linea guida ed il Manuale di Qualità, di cui sono allegati alla presente alcuni modelli, devono essere applicati alle strutture di MN come indispensabile strumento



metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni semplici, alle preparazioni estemporanee e alle preparazioni estemporanee con materiale autologo di radiofarmaci.

### **Lista di distribuzione**

La presente Linea guida e i manuali da essa derivanti, devono essere distribuiti dal Direttore dell'UO o Servizio di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nell'UO o Servizio di Medicina Nucleare, o in qualunque struttura di Medicina Nucleare.

Copia cartacea della stessa documentazione deve essere a disposizione di tutti per la consultazione ed essere possibilmente disponibile e reperibile per consultazione informatica.

I Manuali di Qualità derivanti dall'applicazione della presente Linea guida devono essere sottoposti a revisione almeno ogni tre anni.

### **Premessa**

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.

La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopraccitate secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- Deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui deve istituzionalmente fornire assistenza;
- Deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- Deve impiegare personale medico e non-medico (Inserire le figure presenti con il relativo titolo professionale) adeguatamente formato e continuamente



aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali di Educazione Continua in Medicina (ECM);

- Deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

- efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, sono preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La Struttura di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti e del personale necessario allo svolgimento delle funzioni, avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

Il valore condiviso da tutti gli operatori della Struttura deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.





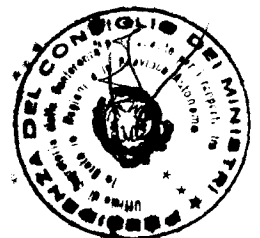
- deve approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- deve predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:
  - approvazione delle operazioni di preparazione;
  - approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
  - approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

#### Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità

- deve gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- deve verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- deve effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- deve verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

#### Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione

- deve predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- deve assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- deve approvare le operazioni di preparazione;
- deve verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.



In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" devono costituire il riferimento normativo cui deve conformarsi l'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato. L'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, al Regolamento di Radioprotezione emesso dalla Fisica Sanitaria e ai regolamenti interni della struttura.

### **Organigramma**

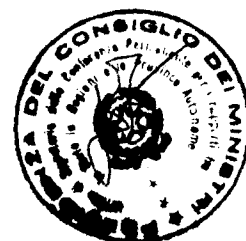
L'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare deve mantenere disponibile una lista aggiornata di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

#### *Organigramma Funzionale*

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN. Nel caso di risorse umane limitate una stessa unità di personale può ricoprire più di un ruolo tra quelli previsti dalle Norme di Buona Preparazione, fermo restando che l'esecuzione della preparazione e l'esecuzione del controllo di qualità devono essere affidate a due persone fisicamente distinte

#### Il Responsabile generale

- deve assicurare che la struttura abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- deve garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- deve assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- deve individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;



## Il Responsabile del Controllo di Qualità

- o deve predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- o deve approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- o deve verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc..;
- o deve assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- o la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- o la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- o ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.

### *Organigramma nominativo*

L'Unità Operativa o il Servizio di Medicina Nucleare e qualunque struttura di Medicina Nucleare deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale devono essere chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto precedente.



## Documentazione

L'impostazione di un sistema di assicurazione della qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco, che deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

- Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione del radiofarmaco devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:
- **Personale:**
  - accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
  - inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento
- **Ambienti e aree di lavoro :**
  - gestione aree classificate
  - procedura per pulizia e disinfezione dei locali
- **Attrezzature:**
  - Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
  - Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione
- **Processo:**
  - Gestione delle materie prime
  - Gestione del magazzino
  - Convalida di processo
  - Operazioni svolte in asepsi
  - Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
  - Procedura di preparazione del radiofarmaco
  - Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
  - Gestione dei certificati di analisi
  - Gestione dei risultati fuori specifica
  - Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
  - Gestione degli studi di stabilità



- Gestione del Batch Record
  - Archiviazione dei dati
  - Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
  - Gestione dei sistemi computerizzati
  - Gestione dei cambiamenti
  - Gestione delle deviazioni
  - Gestione dei reclami
  - Gestione dei contratti esterni
  - Assicurazione della Qualità:
  - Procedura di Autoispezione
- 
- Le POS, che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, originano la seguente modulistica:
  - Logbook degli strumenti
  - Certificati di analisi

Rapporto dei risultati analitici fuori specifica

Schede di addestramento e formazione del personale

Batch Record

Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione

Rapporti di manutenzione della strumentazione

Richiesta di cambiamento

Scheda di pulizia

Foglio di lavorazione

Rapporto di autoispezione

Rapporto di deviazione

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN.

### **Gestione dei Cambiamenti**

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono venire attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

I cambiamenti possono riguardare:



- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di preparazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.



### **Ambienti, zone di lavoro e attrezzature**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio degli ambienti, zone di lavoro e attrezzature è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Quanto indicato nei Manuali non deve essere considerato esaustivo, ma piuttosto suscettibile di continuo miglioramento alla luce degli sviluppi tecnologici futuri. Le indicazioni riportate in questa linea guida sono da considerare pertanto propedeutiche alla realizzazione, in tempi brevi, di un più elevato standard di qualità e sicurezza che faccia riferimento agli ambienti classificati, con l'obiettivo del raggiungimento progressivo di una condizione di eccellenza.

### **Materie Prime**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Preparazione e Controllo di Qualità**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Produzione e controlli di processo**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Convalida del Processo**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Stabilità del preparato**



Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Confezionamento ed etichettatura**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Aspetti microbiologici del preparato**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Sistemi computerizzati**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

### **Formazione**

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.





# Preparazioni estemporanee di radiofarmaci: modello per la preparazione di un manuale di qualità

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Indice

1.	Lista di distribuzione.....	pag. 2
2.	Emissione.....	pag. 2
3.	Revisioni.....	pag. 3
4.	Riferimenti.....	pag. 3
5.	Abbreviazioni.....	pag. 3
6.	Campo di Applicazione.....	pag. 3
7.	Premessa.....	pag. 3
8.	Pianificazione.....	pag. 5
	8.1 Organigramma Funzionale.....	pag. 5
	8.2 Organigramma nominativo.....	pag. 6
9.	Documentazione.....	pag. 6
10.	Gestione dei cambiamenti.....	pag. 8
11.	Ambienti, zone di lavoro, attrezzature.....	pag. 8
	11.1 Ambienti e zone di lavoro.....	pag. 8
	11.2 Attrezzature.....	pag. 10
12.	Materie Prime.....	pag. 12
13.	Preparazione e Controllo di Qualità.....	pag. 12
	13.1 Descrizione del processo.....	pag. 12
	13.2 Note alle fasi del processo.....	pag. 13
14.	Produzione e controlli di processo.....	pag. 15
15.	Convalida del Processo.....	pag. 16
16.	Stabilità del preparato.....	pag. 16
17.	Confezionamento ed etichettatura.....	pag. 17
18.	Aspetti microbiologici del preparato.....	pag. 17
19.	Sistemi computerizzati.....	pag. 18
20.	Formazione.....	pag. 18

1. Lista di distribuzione

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare.

Copia cartacea della stessa deve essere collocata presso ..... a disposizione di tutti per la consultazione (indicare eventuale sistema di consultazione informatica).

2. Emissione

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data di emissione	Nome e Cognome dell/i redattore/i	Nome e Cognome RAQ  (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN  (firma)

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



### 3. Revisioni

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.

### 4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).  
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.  
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.  
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.  
Farmacopea Europea, ultima edizione.  
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.  
Manuale di Qualità ..... (Aziendale eventualmente Dipartimentale e di UOMN, se presenti)

### 5. Abbreviazioni

CQ = Controllo Qualità  
ECM = Educazione Continua in Medicina  
HPLC = Cromatografia Liquida ad Alta Pressione  
IO = Istruzioni Operative  
IQ = Qualifica dell'Installazione  
MN = Medicina Nucleare  
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare  
OQ = Qualifica Operativa  
PET = Tomografia ad Emissione di Positroni  
POS = Procedure Operative Standard  
PQ = Qualifica della Performance  
SPE = Estrazione in fase solida  
SSN = Sistema Sanitario Nazionale  
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare

### 6. Campo di Applicazione

Il presente Manuale di Qualità deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni estemporanee di radiofarmaci.

### 7. Premessa

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.  
La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopracitate secondo procedure

Documentazione relativa

NOTA(1)

- ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN
- ✓ Linee guida di settore



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui può istituzionalmente fornire assistenza;
- deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- deve impiegare personale medico e non-medico, adeguatamente formato e continuamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali ECM allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo;
- deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

- efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La STRUTTURA di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.

In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo cui deve conformarsi la STRUTTURA di Medicina Nucleare per quanto riguarda le

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

✓ Organigramma della  
STRUTTURA di MN



preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.

Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni estemporanee di radiofarmaci.

Il presente manuale è articolato in più capitoli, ed affronta tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.

La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'Esperto Qualificato e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

✓ Norme Interne di Radioprotezione

## 8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

### 8.1 Organigramma Funzionale

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

NOTA (2)

Il Responsabile generale deve:

- assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:
  - approvazione delle operazioni di preparazione;
  - approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
  - approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 3

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:

- gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel..... | fax. .... e-mail: .....



- verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- approvare le operazioni di preparazione;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.;
- assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

### 8.2 Organigramma nominativo

La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale devono essere chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

### 9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/istruzioni operative/moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

Personale:

- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

Ambienti e aree di lavoro :

- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

Attrezzature:

- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

Processo:

- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura di preparazione del radiofarmaco
- ✓ Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

Assicurazione della Qualità:

- ✓ Procedura di Autoispezione

Le POS che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:

- ✓ Logbook degli strumenti
- ✓ Certificati di analisi
- ✓ Rapporto dei risultati fuori specifica
- ✓ Schede di addestramento e formazione del personale
- ✓ Batch Record
- ✓ Rapporti di manutenzione della strumentazione
- ✓ Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
- ✓ Richiesta di cambiamento
- ✓ Scheda di pulizia
- ✓ Foglio di lavorazione
- ✓ Rapporto di autoispezione
- ✓ Rapporto di deviazione

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. ....| fax. ....e-mail: .....



Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

✓ NBP-MN capitolo 2

## 10. Gestione dei Cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono venire attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

I cambiamenti possono riguardare:

- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di preparazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

## 11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

### 11.1 Ambienti e zone di lavoro

L'accesso ai locali di produzione deve essere regolamentato e consentito al solo personale autorizzato.

Tutti gli ambienti di lavoro devono essere conformi ai requisiti di radioprotezione previsti dalla normativa vigente e a quanto previsto dalle NBP-NM.

L'allestimento dei radiofarmaci deve essere effettuato all'interno di una zona dedicata, che deve essere parte integrante del Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci, ma è separata dagli altri ambienti per mezzo di idoneo locale filtro.

#### Descrizione degli ambienti di lavoro

- 1) Locale filtro/spogliatoio
- 2) Locale di preparazione dei radiofarmaci e preparazione della dose da somministrare.
- 3) Passa-materiali
- 4) Laboratorio di Controllo Qualità

#### Locale filtro/spogliatoio

Il locale filtro/spogliatoio, di dimensioni adeguate, deve rappresentare la via di accesso al locale dedicato alla preparazione dei radiofarmaci. L'accesso al locale filtro/spogliatoio deve essere regolato da un dispositivo di interblocco che deve impedire la simultanea apertura delle porte. Le finiture delle pareti e degli arredi presenti nel locale filtro/spogliatoio devono essere realizzati in materiale facilmente pulibile e decontaminabile ed organizzati in modo da minimizzare la presenza di recessi con potenziale accumulo di polvere. Le caratteristiche tecniche impiantistiche del locale filtro/spogliatoio devono essere tali da garantire la stessa classe del locale cui dà accesso. Gli indumenti utilizzati e la

#### NOTA (3)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione

Dipartimento ..... – STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... – c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....





procedura di vestizione devono essere adeguati alla classe.

*Locale dedicato alla preparazione dei radiofarmaci e della dose*

Al laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci si deve accedere soltanto tramite il locale filtro descritto in precedenza.

I regimi di pressione/depressione del locale filtro/spogliatoio e del locale di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare contemporaneamente il rispetto delle norme di radioprotezione, e di quelle farmaceutiche per quanto concerne la classificazione ambientale. A titolo di esempio, una delle soluzioni possibili può essere rappresentata da un gradiente di pressione diretto dalla zona di preparazione dei radiofarmaci alla zona filtro, che funge pertanto da condotto di estrazione dell'aria; al contempo, un gradiente di pressione diretto dallo spogliatoio sia verso la zona filtro che verso l'esterno, impedisce al tempo stesso la fuoriuscita di radioattività dal laboratorio e l'immissione di aria non trattata.

Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose da somministrare, avviene manualmente, la procedura manuale deve essere eseguita sotto una cappa a flusso laminare di classe A posta in un ambiente di classe B. Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose, avviene mediante l'utilizzo di un sistema chiuso e automatizzato (oppure in un isolatore) che garantisca la classe A, le caratteristiche tecniche impiantistiche della zona di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare almeno una classe "D".

Il laboratorio di preparazione deve contenere gli arredi minimi indispensabili allo svolgimento delle operazioni di preparazione dei radiofarmaci.

Il laboratorio di preparazione deve essere strutturato in maniera tale da proteggere il prodotto da possibili contaminazioni derivanti dal personale o dalle aree circostanti. Le superfici (pavimenti, pareti, controsoffitti, banchi da lavoro, celle) devono essere realizzate in materiale facilmente pulibile. Le operazioni di pulizia devono essere regolate da POS specificamente dedicata.

Il laboratorio di preparazione non deve essere utilizzato come magazzino, ma devono esservi conservati solo i materiali necessari alle preparazioni.

*Passa-materiali*

Il passaggio bi-direzionale (ingresso/uscita) dei materiali, dei radiofarmaci e dei campioni per il CQ, deve essere effettuato per mezzo di idonei passa-materiali dotati di un sistema di ventilazione idoneo a garantire una classificazione dell'ambiente dello stesso grado implementato nella zona dedicata alla preparazione dei radiofarmaci. Essi sono flussati, e il regime di pressione deve essere tale da impedire l'afflusso di aria dagli ambienti esterni verso il laboratorio di preparazione. L'accesso al passa-materiali deve essere regolato da appositi interblocchi che devono impedire la simultanea apertura delle due porte.

*Laboratorio di Controllo Qualità*

Il laboratorio di Controllo Qualità è separato rispetto al laboratorio di preparazione dei radiofarmaci. Il laboratorio deve avere dimensioni sufficienti ad ospitare la strumentazione impiegata per lo svolgimento dei controlli di qualità del radiofarmaco e per garantire un flusso ordinato delle operazioni. Il laboratorio deve essere dotato di sufficiente personale e di POS adeguate allo svolgimento delle varie operazioni, così da minimizzare il rischio di contaminazione incrociata.

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Non è necessaria alcuna classificazione per gli ambienti destinati al CQ.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.

L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

### 11.2 Attrezzature

Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.

Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.

Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. La Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ), deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione dei radiofarmaci.

Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve venire garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo, manutenzione e calibrazione.

Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).

Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.

Ogni apparecchio deve essere corredato di:

- > un manuale per l'uso
- > rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie.
- > un programma di controllo periodico.

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

#### NOTA (4)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature



- ✓ Manuali d'uso
- ✓ Report d'intervento
- ✓ Report dei controlli di qualità

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

*Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci*

Le attrezzature presenti nel laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci devono essere almeno le seguenti:

- a) Moduli automatizzati per radiosintesi - sono sistemi chiusi, all'interno dei quali vengono effettuate, in modo completamente automatizzato, tutte le operazioni che vanno dal recupero del radioisotopo prodotto a livello del ciclotrone alla filtrazione sterilizzante del prodotto finale. I parametri critici di un modulo di sintesi sono in generale quei parametri che possono avere un impatto sulla resa e qualità del prodotto, e possono pertanto differire secondo la natura del processo di preparazione. La temperatura di reazione, il monitoraggio della radioattività nei punti chiave del processo, la tenuta del sistema rispetto alle possibili infiltrazioni di aria dall'esterno devono essere considerati gli elementi critici di carattere generale.
- b) Celle schermate - permettono sia un'adeguata protezione agli operatori sia l'esecuzione della preparazione in classi ambientali idonee per la qualità microbiologica del prodotto. Le modalità e i tempi relativi alla pulizia e la disinfezione interna delle celle devono essere descritti da apposite POS. I parametri critici di una cella schermata sono la tenuta e quindi la capacità di mantenere la pressione negativa desiderata, e l'efficienza dei filtri di ingresso aria. I parametri critici devono essere gestiti attraverso apposite POS.
- c) Sistemi automatizzati per il frazionamento dei radiofarmaci - permettono di preparare le singole dosi di radiofarmaco destinate alla somministrazione al paziente, generalmente in siringa monodose, a partire dal flacone multidose. Qualora al termine di tale operazione la concentrazione radioattiva del radiofarmaco nella singola dose sia eccessiva e/o il volume corrispondente troppo esiguo, il sistema deve provvedere all'aggiustamento di tale parametro mediante aggiunta alla siringa di un opportuno volume di soluzione fisiologica sterile e apirogena.
- d) Cappa a flusso laminare - deve essere utilizzata per l'assemblaggio dei componenti più a rischio di contaminazione microbiologica.
- e) Autoclave - qualora venga utilizzata per la sterilizzazione finale del radiofarmaco, deve essere dotata di un sistema che permette la registrazione dei parametri fondamentali di ogni ciclo di sterilizzazione quali temperatura e pressione ed eventualmente valore di  $F_0$ .
- f) Frigoriferi - utilizzati per la conservazione di reagenti e materiali destinati alla preparazione devono essere monitorati in continuo mediante un registratore di temperatura per garantire le ottimali condizioni di conservazione e tracciabilità dell'andamento della temperatura nel tempo. I frigoriferi eventualmente presenti nel laboratorio di preparazione non devono essere utilizzati per la conservazione a lungo termine di materiali destinati alle preparazioni radiofarmaceutiche.



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



- g) Banchi di lavoro sanificabili - devono fungere da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione dei radiofarmaci.
- h) Contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare.
- i) Calibratore/i di dose.
- j) Strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale.
- k) Adeguato numero di contenitori per la raccolta dei rifiuti radioattivi.

#### Attrezzature del laboratorio di Controllo Qualità

Le attrezzature presenti nel laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.

Nel caso vengano sviluppati metodi diversi da quelli riportati in Farmacopea, i metodi analitici devono essere convalidati.

## 12. Materie Prime

In generale le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-NM. Ogni lotto deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere documentato, e il materiale isolato identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".

I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.

Tutte le materie prime devono essere accompagnate da un certificato di analisi.

Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, certificati di analisi e schede di sicurezza.

La gestione delle materie prime deve essere disciplinata da apposita POS.

## 13. Preparazione e Controllo di Qualità

### 13.1 Descrizione del processo

Il processo di preparazione di un radiofarmaco deve essere riassunto nei seguenti passaggi:

- ✓ NBP-MN capitolo 6
- ✓ Fogli illustrativi reagenti

- ✓ NBP-MN capitolo 7

NOTA (5)



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
-1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale MN
1	Produzione e trasferimento del radionuclide dal ciclotrone al modulo di sintesi	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
2	Preparazione del radiofarmaco	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
3	Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
4	Prescrizione medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
5	Preparazione delle dosi	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
6	Rilascio delle dosi	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio

### 13.2 Note alle fasi del processo

#### Fase -1. Richiesta di prestazione

*Riferimento:* Richiesta di prestazione effettuata dal medico esterno

#### Fase 0. Programma giornaliero previsto

*Riferimento:* Programma di lavoro giornaliero "previsto".

*Sistemi di Registrazione:* Programma di lavoro giornaliero previsto

*Note:* l'attività di preparazione e frazionamento delle preparazioni radiofarmaceutiche deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e validato dal Responsabile Generale.

#### Fase 1. Produzione e trasferimento del radionuclide dal ciclotrone al modulo di sintesi

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera (batch record)

Le operazioni di predisposizione target, le verifiche di sicurezza che precedono la fase di irraggiamento del target mediante ciclotrone, nonché le procedure di irraggiamento, devono essere eseguite secondo le norme

NOTA (6)



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



di radioprotezione e in conformità dell'istanza autorizzativa del ciclotrone. Una copia del report di irraggiamento deve venire inclusa nel "batch-record" della preparazione. Devono venire inoltre riportate, al fine di una completa tracciabilità del processo, le modalità di trasferimento del radioisotopo (n° target, cella e/o modulo di destinazione, tempo di trasferimento, quantità di radionuclide prodotta, ecc.). Nei casi in cui il radioisotopo provenga da un fornitore esterno, questo dovrà rilasciare un certificato di produzione da allegare al batch record.

#### Fase 2. Preparazione del radiofarmaco

*Sistemi di Registrazione:* batch record

Nel modulo di sintesi, il radioisotopo viene convertito in una forma chimico-fisica utile alle successive trasformazioni, e come tale entra a far parte del processo di preparazione.

Le caratteristiche della radiosintesi (tipo di reazione, reagenti, solventi, precursori, parametri chimico-fisici di sintesi, procedure di purificazione) sono specifiche per ciascun radiofarmaco. Una descrizione di tali caratteristiche, unitamente alle verifiche di processo dei parametri critici, è inclusa nel Foglio di Lavorazione.

Il processo di preparazione deve prevedere, in genere, una o più fasi dedicate alla purificazione del prodotto radiofarmaceutico desiderato, che possono essere effettuate con varie modalità (HPLC, SPE, etc.) tecniche. Al termine delle operazioni di purificazione, il prodotto deve essere sterilizzato mediante l'utilizzo di filtri a membrana con porosità pari a 0.22 µm, oppure mediante autoclave.

#### Fase 3. Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica

*Sistemi di Registrazione:* Report dei controlli di qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche.

✓ NBP-MN capitolo 8

Generalmente su ciascun lotto di radiofarmaco deve essere effettuata la serie completa di controlli di qualità previsti dalla Monografia. Data la particolare natura dei radiofarmaci dedicati alla PET, in particolare in ordine alla talora breve o brevissima emivita fisica del radioisotopo (es. O-15:  $T_{1/2} = 2$  min), può essere necessario in alcuni casi effettuare il rilascio del radiofarmaco prima che tutti i test previsti siano stati completati. Ciò è comunque sempre vero per quanto concerne i test di sterilità. Se si utilizza un metodo di analisi diverso da quello riportato in Monografia, il metodo deve essere convalidato.

#### Fase 4. Prescrizione medica

*Sistemi di Registrazione:* prescrizione del medico nucleare

*Note:* il Medico Nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, individuare il radiofarmaco appropriato e definirne la dose da somministrare per ciascun paziente.

#### Fase 5. Preparazione delle dosi

*Sistemi di Registrazione:* pratica o cartella del paziente, Report dell'attività giornaliera.

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Il radiofarmaco può essere ottenuto al termine delle operazioni di preparazione in due diverse forme: i) flacone multi-dose (ad es. [<sup>18</sup>F]FDG), ii) flacone mono-dose (ad es. [<sup>13</sup>N]NH<sub>3</sub> o [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O). In entrambi i casi, dal flacone deve essere prelevata l'attività necessaria alla preparazione delle singole dosi di radiofarmaco mediante siringa monouso. Tale operazione deve essere effettuata manualmente o, più frequentemente, mediante l'utilizzo di sistemi automatizzati.

La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite POS, e verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.

#### Fase 6. Rilascio delle dosi

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera, Report dei Controlli di Qualità, Batch record.

*Note:* il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato in seguito alle operazioni di preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio delle dosi come da prescrizione medica.

## 14. Produzione e Controlli di Processo

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire e documentare che tutti i parametri chiave del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione e caratterizzazione analitica del radiofarmaco. Esse devono contenere informazioni relative a:

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei requisiti dei materiali e dei reagenti utilizzati

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse

Data la particolare natura dei radiofarmaci dedicati alla PET, sia in ordine alla talora breve o brevissima emivita fisica del radioisotopo, sia a causa del potenziale danno biologico indotto dalle radiazioni ionizzanti nei confronti degli operatori, non è possibile effettuare controlli diretti (ad es. prelievi di campioni di intermedi, ecc.) operando sul sistema automatizzato. Caratteristiche di tali preparazioni sono infatti, come già descritto in precedenza, la loro completa automazione e la loro breve durata. In questo contesto, i soli controlli di processo possibili si riferiscono alla verifica dei parametri critici di sintesi (ad es. flusso, pressione, temperatura, radioattività), monitorati in continuo dal sistema automatizzato, da parte dell'operatore. Nel caso di parametri fuori specifica che conducano alla produzione di lotti di prodotto non conformi alle specifiche, il lotto in questione deve essere dichiarato non conforme e non ne deve essere effettuato il rilascio.

✓ NBP-MIN capitolo 7

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Le operazioni relative alle verifiche preliminari sullo stato di funzionamento della strumentazione, alla preparazione dei reagenti/solventi e all'esecuzione del processo di preparazione del radiofarmaco, sono riassunte da un apposito Foglio di Lavoro.

Le procedure sono a disposizione di tutto il personale coinvolto nella preparazione e controllo del radiofarmaco.

Ogni batch di radiofarmaco deve essere identificato in modo chiaro e inequivocabile. Per ciascun lotto di radiofarmaco deve essere compilato un "batch record" dove sono riportate le seguenti informazioni:

- Data e ora di produzione
- Nome del radiofarmaco e lotto
- Indicazione del numero di dosi da preparare
- Nome del medico richiedente la preparazione
- Lista dei materiali e reagenti utilizzati con relativo n. di lotto e data di scadenza.
- Risultati della radiosintesi in termini di resa e tempo di sintesi
- Risultati dei controlli di qualità
- Data limite di utilizzazione della preparazione
- RegISTRAZIONI di eventuali deviazioni alla procedura e successive investigazioni
- Approvazione o rifiuto della preparazione datato e firmato dal responsabile del rilascio

Al batch record sono allegati i report delle sintesi e i report dei CQ eseguiti.

I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

### 15. Convalida del Processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico del radiofarmaco, il processo deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive del radiofarmaco. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative di routine, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.

La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.

### 16. Stabilità del preparato

La stabilità del prodotto deve essere verificata attraverso uno studio volto a determinare la composizione e le caratteristiche di purezza chimica, radiochimica e radionuclidica nelle condizioni di conservazione e nel corso del tempo presunto di utilizzo, così da poter correttamente stabilire le condizioni di utilizzo del preparato e la sua data limite di utilizzazione (shelf-life).



✓ NBP-MN capitolo 10





### 17. Confezionamento ed etichettatura

La procedura deve prevedere, come già descritto nei paragrafi precedenti,

- l'assemblaggio del contenitore (in genere un flacone in vetro dotato di tappo in idoneo materiale plastico e sigillatura garantita da ghiera in alluminio) con il filtro sterilizzante e il filtro di sfianto sotto cappa a flusso laminare,
- il trasporto del contenitore assemblato, come descritto al punto precedente, dalla cappa a flusso laminare alla cella di preparazione,
- la connessione del contenitore assemblato, come descritto ai punti precedenti, alla linea di trasporto della preparazione finale, in genere per semplice attacco tra un connettore con adattatore tipo "luer-lock" e il filtro sterilizzante,
- il riempimento del contenitore con il radiofarmaco.

Per motivi radioprotezionistici, il contenitore deve essere etichettato prima dell'inizio della preparazione. L'etichetta deve contenere le informazioni riportate nelle NBP-MN. Il dato relativo alla stabilità deve essere indicato prima dell'inizio della preparazione; le informazioni relative all'ora e alla data della calibrazione devono essere riportate al termine della preparazione sul batch record della produzione, nonché su una seconda etichetta posta sul contenitore schermato utilizzato per il trasporto del flacone contenente il radiofarmaco.

### 18. Aspetti microbiologici del preparato

Il processo di produzione deve garantire un prodotto finale sterile e apirogeno.

La qualità microbiologica del prodotto radiofarmaceutico deve essere primariamente garantita dalla sterilizzazione, per mezzo di filtri a membrana con porosità da 0,22 µm sterili e apirogeni, oppure mediante autoclave. I filtri sterili devono essere acquistati da ditte che forniscono un certificato di qualità per lotto. Deve essere prevista una verifica preliminare dell'integrità della membrana su un numero di filtri proporzionato al lotto.

I filtri sono sottoposti a verifica dopo l'utilizzo in modo da accertarne il funzionamento, in accordo a specifiche procedure interne.

La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere inoltre garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite Istruzioni Operative e POS, e verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.

Indipendentemente dalla modalità di sterilizzazione prescelta, campioni prelevati dalla preparazione radiofarmaceutica devono essere periodicamente inviati ad un laboratorio di microbiologia ed essere sottoposti a test di sterilità.

Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono avere ricevuto adeguata formazione, e tale formazione deve essere documentata.

Gli operatori devono essere qualificati e convalidati ad effettuare tali preparazioni mediante l'esecuzione di media fill test. Ogni nuovo operatore dovrà eseguire almeno tre media fill run per poter essere

✓ NBP-MN capitolo 9

NOTA (7)

✓ NBP-MN capitolo 11



convalidato. Ciascun operatore dovrà essere riconvalidato annualmente mediante un media fill run.

Data la molteplicità dei processi e della diversità delle metodiche e delle attrezzature usate non è possibile stabilire un test univoco di qualità microbiologica che copra tutte le fasi di preparazione; ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare le metodiche di media fill opportune ed adeguate.

### 19. Sistemi computerizzati

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

✓ NBP-MN cap.13

### 20. Formazione

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità del radiofarmaco, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate
- ✓ Verbali di riunioni

Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nella preparazione estemporanea di radiofarmaci, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.

Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.



NOTA(1): nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione, redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.

NOTA (2): Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.

NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Logo  
Aziendale

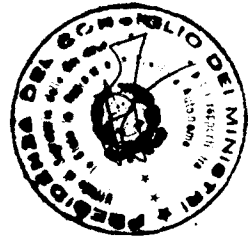
Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina Nucleare

Manuale Qualità  
MQ-Preparazioni  
Estemporanee-  
STRUTTURAMN  
Rev.

Pag. 19/19  
Data:

NOTA (6): nel caso di preparazioni estemporanee che non prevedono l'uso del ciclotrone si procede direttamente alla Fase 2.

NOTA (7): ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill sulla base della specifica metodica adottata per l'allestimento della dose da somministrare.



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax ..... e-mail: .....





Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - ca.p..... | città | tel..... | fax..... | e-mail.....



# Preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo": modello per la preparazione di un manuale di qualità

Manuale Qualità	Dipartimento.....	Logo	Aziendale
MQ-Kit-	STRUTTURA di Medicina		
STRUTTURA MN	Nucleare		
Rev.			
Pag. 1/18			
Date:			

## Indice

1. Lista di distribuzione .....	pag.2
2. Emissione .....	pag.2
3. Revisioni .....	pag.3
4. Riferimenti .....	pag.3
5. Abbreviazioni .....	pag.3
6. Campo di applicazione .....	pag.3
7. Premessa .....	pag.4
8. Pianificazione .....	pag.5
8.1 Organigramma funzionale .....	pag.5
8.2 Organigramma nominativo .....	pag.6
9. Documentazione .....	pag.7
10. Gestione dei cambiamenti .....	pag.8
11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature .....	pag.8
11.1 Ambienti e zone di lavoro .....	pag.8
11.2 Attrezzature .....	pag.9
12. Materie Prime .....	pag.11
13. Preparazione e controllo di qualità .....	pag.11
13.1 Descrizione del processo .....	pag.11
13.2 Note alle fasi di processo .....	pag.12
14. Produzione e controlli di processo .....	pag.16
15. Convalida del processo .....	pag.16
16. Stabilità del preparato .....	pag.17
17. Confezionamento ed etichettatura .....	pag.17
18. Aspetti microbiologici del preparato .....	pag.17
19. Sistemi computerizzati .....	pag.17
20. Formazione .....	pag.17

### 1. Lista di distribuzione

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare.

Copia cartacea della stessa deve essere collocata presso \_\_\_\_\_ a disposizione di tutti per la consultazione (indicare eventuale sistema di consultazione informatica).

### 2. Emissione

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data di emissione	Nome e Cognome dell/i redattore/i	Nome e Cognome  RAQ  (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN  (firma)



Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... / fax. .... e-mail: .....



### 3. Revisioni

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.

### 4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).  
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.  
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.  
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.  
Farmacopea Europea, ultima edizione.  
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.  
Indicare eventuali Manuali di Qualità Aziendale, Dipartimentale o di UOMN, se presenti

### 5. Abbreviazioni

CC = Camera calda ovvero Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare  
ECM = Educazione Continua in Medicina  
EQ = Esperto Qualificato  
IO = Istruzioni Operative  
IQ = Qualifica dell'Installazione  
MdQ = Manuale di Qualità  
MN = Medicina Nucleare  
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare  
OQ = Qualifica Operativa  
POS = Procedure Operative Standard  
PQ = Qualifica della Performance  
RAQ= Responsabile Assicurazione Qualità  
SAQ = Sistema Assicurazione Qualità  
SSN = Sistema Sanitario Nazionale  
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare  
UO = Unità Operativa



### 6. Campo di Applicazione

Il presente MdQ deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione NBP-MN. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni ottenute per mezzo di kit, per uso diretto "in vivo", come definite nell'Allegato A delle NBP-MN, relativamente alla loro preparazione, controlli di qualità, e frazionamento con le relative registrazioni. Per i prodotti industriali finiti, il MdQ si applica per gli aspetti relativi al frazionamento con le relative registrazioni.

La maggior parte delle procedure diagnostiche si basano sull'uso di radiofarmaci gamma emittenti ottenuti da kit, per i quali sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) o commercializzati in conformità al D.M. 13.12.1991.



## 7. Premessa

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.

La missione della MN deve essere quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- ✓ deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" a cui deve istituzionalmente fornire assistenza;
- ✓ deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- ✓ deve impiegare personale medico e non-medico adeguatamente formato e continuamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali di ECM, allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo;
- ✓ deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

- **efficaci**: utilizzando le tecnologie di cui deve essere stata dimostrata la validità, garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- **appropriate**: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- **sicure**: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- **coerenti** con i principi dell'etica professionale e sociale;
- **efficienti**: producendo benefici in termini di salute minimizzando i costi e i rischi clinici;
- **accessibili**: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- **continuative**: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La STRUTTURA di MN deve avvalersi, per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni, avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

## Documentazione relativa

### NOTA(1)

- ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN
- ✓ Linee guida di settore



- ✓ Organigramma della STRUTTURA di MN

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate siano esse di diagnostica o di terapia. Strumento indispensabile a garanzia di qualità deve essere l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.

In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo a cui deve essere conformata la STRUTTURA di MN per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno della CC e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.

Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni di radiofarmaci prodotti per mezzo di kit, siano essi costituiti da liofilizzati o soluzioni, e dei radiofarmaci finiti di produzione industriale; è articolato in più capitoli, ed affronta in modo adeguato tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.

La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'EQ e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

✓ Norme Interne di Radioprotezione

## 8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle

✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

### 8.1 Organigramma Funzionale

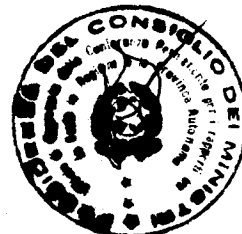
Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

NOTA (2)

✓ NBP-MN capitolo 2  
✓ NBP-MN capitolo 3

Il Responsabile generale deve:

- ✓ assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- ✓ garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- ✓ assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- ✓ individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- ✓ approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- ✓ predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle





seguenti azioni:

- approvazione delle operazioni di preparazione;
- approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
- approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:

- ✓ gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- ✓ verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- ✓ effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità
- ✓ verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.
- ✓ assicurare che siano state eseguite le necessarie convalide;

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:

- ✓ predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- ✓ assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- ✓ approvare le operazioni di preparazione;
- ✓ verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:

- ✓ predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- ✓ approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- ✓ verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.;
- ✓ assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

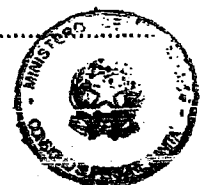
## 8.2 Organigramma nominativo

La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale sono chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



## 9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

### Personale:

- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

### Ambienti e aree di lavoro:

- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

### Attrezzature:

- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

### Processo:

- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura di preparazione del radiofarmaco
- ✓ Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

### Assicurazione della Qualità:

- ✓ Procedura di Autoispezione

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/istruzioni operative/moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN



Le POS che prevedono moduli allegati, da compiarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:

Logbook degli strumenti  
Certificati di analisi  
Rapporto dei risultati fuori specifica  
Schede di addestramento e formazione del personale  
Batch Record  
Rapporti di manutenzione della strumentazione  
Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione  
Richiesta di cambiamento  
Scheda di pulizia  
Foglio di lavorazione  
Rapporto di autoispezione  
Rapporto di deviazione

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

✓ NBP-MN capitolo 2

## 10. Gestione dei Cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere richieste, giustificate, documentate dalle funzioni responsabili ed approvate dal Responsabile Generale. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida a seguito di cambiamento devono essere attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

I cambiamenti possono riguardare:

- > un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- > ambiente di processo
- > metodologia di lavorazione
- > metodologia di controllo di qualità
- > qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

Nel caso che si apporti un qualsiasi cambiamento alle indicazioni contenute nella scheda allegata dal produttore al kit e relative a preparazione, controlli di qualità, tempi e modi di conservazione, la preparazione deve considerarsi estemporanea.

## 11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

### 11.1 Ambienti e zone di lavoro

Deve essere individuato all'interno della STRUTTURA un locale, denominato CC, separato dagli altri, all'interno del quale devono avvenire le operazioni di preparazione e il frazionamento dei radiofarmaci e, in zona separata, deve essere individuata un'area nella quale avviene il controllo di qualità delle preparazioni suddette e le altre attività connesse.

NOTA (3)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione



Le operazioni di eluizione del generatore portatile di Tc-99m, la preparazione dei radiofarmaci ed il loro frazionamento devono avvenire all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata. Per la particolarità del materiale manipolato al suo interno (sorgenti radioattive non sigillate) l'ambiente di lavoro deve essere conforme ai requisiti di radioprotezione previsti dalla vigente normativa.

L'accesso alla CC deve essere permesso solo a personale autorizzato dal Responsabile Generale; il personale in turno in CC indossa all'ingresso le dotazioni previste.

All'interno del locale di CC devono essere presenti solamente le attrezzature, gli strumenti, i materiali, i prodotti e i presidi necessari alle fasi di preparazione, frazionamento e controllo di qualità dei Radiofarmaci.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.

L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

#### 11.2 Attrezzature

Gli strumenti e le attrezzature presenti in CC e dedicate alla preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere sicuri, efficienti, di elevato livello qualitativo e quantitativo. Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.

Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.

Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. la Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ) deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione.

Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve essere garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo,

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

#### NOTA (4)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature



manutenzione e calibrazione.

Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).

Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.

Ogni apparecchio deve essere corredato di:

- > un manuale per l'uso
- > rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie.
- > un programma di controllo periodico.

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

#### *Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci*

La dotazione minima di strumenti e attrezzature deve essere:

- Cella di manipolazione adeguatamente schermata, ergonomica, facile da pulire e resistente ai prodotti utilizzati per la decontaminazione e, al fine di contenere l'area di manipolazione radioattiva, preferibilmente predisposta per l'alloggiamento di più generatori, di un calibratore di attività ed uno scarico rifiuti. I sistemi automatici di produzione e frazionamento devono essere alloggiati all'interno.
- Banchi di lavoro sanificabili, che fungono da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione e il frazionamento dei radiofarmaci.
- Contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare (coprisiringhe, cassette)
- Un frigorifero dotato di monitoraggio in continuo per la registrazione dei valori di temperatura per lo stoccaggio dei kit liofilizzati per i quali sia necessaria la conservazione a basse temperature.
- Calibratore/i di dose
- Strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale
- Adeguato numero di bidoni per la raccolta dei rifiuti radioattivi

#### *Attrezzature della zona del Controllo di Qualità*

Le attrezzature presenti nel Laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.

La dotazione minima di strumenti e attrezzature deve essere:

- Camere cromatografiche, schermature per eluati del generatore, pinze, ecc. e relativi consumabili (es: lastrine cromatografiche, solventi, kit colorimetrici per la determinazione dell'Alluminio, ecc.) per l'esecuzione del processo cromatografico.
- Sistema per la rilevazione e quantificazione della radioattività, dedicato alla determinazione della purezza radiochimica.
- Armadio solventi, volatili ed infiammabili, se necessario.

- ✓ Manuali d'uso
- ✓ Report d'intervento
- ✓ Report dei controlli di qualità



## 12. Materie prime

Le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-MN. Ogni lotto di prodotto (es: kit, generatore) deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere documentato, e il materiale isolato deve essere identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".

I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.

Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, ed eventualmente certificati di analisi o di calibrazione. La gestione delle materie prime è disciplinata da apposita POS.

- ✓ NBP-MN capitolo 6
- ✓ Fogli illustrativi

## 13. Preparazione e Controllo di Qualità

Le semplici manipolazioni effettuate in CC (eluizione dei generatori portatili di Tc-99m, ricostituzione e frazionamento dei kit liofilizzati e frazionamento dei radiofarmaci pronti per l'uso) sono operazioni caratterizzate da bassa criticità delle tecniche applicate e basso rischio microbiologico. Il mantenimento della asepsi delle preparazioni durante il processo di allestimento e frazionamento è garantito dall'effettuazione di tali operazioni in una cella di manipolazione, adeguatamente schermata, che preferibilmente assicuri la classe A, nel rispetto delle istruzioni contenute nel foglietto illustrativo predisposto dal produttore del kit e ad esso allegato e tenendo conto di quanto previsto nell'allegato A (preparazione radiofarmaceutiche ottenute per mezzo di kit) alle NBP-MN. La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite Istruzioni Operative e POS, e l'idoneità del procedimento deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.

Elevati standard qualitativi garantiscono la corretta esecuzione dell'indagine diagnostica e della sua efficacia. A questo scopo, compito degli operatori deve essere quello di valutare la conformità dei prodotti radiofarmaceutici alle relative specifiche di qualità.

La purezza radiochimica della preparazione radiofarmaceutica deve essere determinata di norma applicando tecniche cromatografiche sul prodotto finale del lotto (soluzione contenente il radiofarmaco). Deve essere effettuato anche un controllo periodico dell'eluato del generatore di  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . (Sodio Pertecnetato iniettabile, secondo la monografia della Farmacopea Europea Allegato A, NBP-MN).

- ✓ NBP-MN capitolo 7

### 13.1 Descrizione del Processo

Nel processo di preparazione, controllo di qualità, frazionamento e rilascio dei radiofarmaci oggetto del presente manuale devono essere individuate le seguenti fasi:

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Logo  
Aziendale

Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina  
Nucleare

Manuale Qualità

MQ-kit-  
STRUTTURA MN  
Rev.

Pag. 12/18  
Data:

N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
-1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale MN
1	Eluizione del generatore portatile $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
2	Controllo di qualità dell'eluato del generatore portatile $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ (Sodio Pertecnetato iniettabile)	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
3	Ricostituzione del kit	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
4	Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
5	Prescrizione medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
6	Frazionamento della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
7	Rilascio della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio
8	Convalida del programma di lavoro giornaliero effettivo	Figura professionale preposta	Responsabile Generale

NOTA (5)

### 13.2 Note alle fasi di processo

#### Fase -1. Richiesta di Prestazione

Riferimento: Richiesta di prestazione effettuata dal medico esterno

#### Fase 0. Programma giornaliero previsto

Riferimento: Programma di lavoro giornaliero "previsto".

Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero previsto

Note: l'attività di preparazione e frazionamento delle preparazioni radiofarmaceutiche deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



validato dal Responsabile Generale.

**Fase 1. Eluizione del generatore portatile  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$**

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera (batch record)

*Note:* le IO devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione. Il generatore portatile deve essere conservato durante l'uso in ambiente idoneo (pulito e schermato), in specifico alloggiamento sotto la cella di manipolazione che consente l'eluizione e il conteggio dell'eluato direttamente dal piano di lavoro, minimizzando il pericolo di irradiazione e contaminazione. Le operazioni di eluizione devono essere condotte adottando metodologie che consentono il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi dell'eluato risultante. Il Report dell'attività giornaliera, compilato dall'operatore preposto all'esecuzione, datato e firmato sia dall'operatore che, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, contiene tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione del generatore utilizzato per le preparazioni radiofarmaceutiche della giornata.

**Fase 2. Controllo di qualità dell'eluato del generatore portatile  $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Sodio Pertecnelato iniettabile)**

*Sistemi di Registrazione:* Report dei controlli di qualità del generatore portatile di Tc-99m

*Note:* le IO devono essere redatte dal Responsabile di Controllo di Qualità facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al generatore, alle NBP-MN e a quanto indicato dal MdQ.

I controlli periodici, la cui frequenza deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto devono essere eseguite solo sul primo degli eluati del generatore oggetto del controllo secondo l'IO relativa.

Il Report dei controlli, datato e firmato dall'operatore incaricato del controllo e, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, deve contenere tutti gli elementi che consentano l'univoca identificazione del lotto controllato e riporti i risultati del controllo.

**Fase 3. Ricostituzione del kit**

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera (batch record)

*Note:* le IO devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione, facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al liofilizzato. Le operazioni di ricostituzione devono essere condotte all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata e pulita e adottando metodologie che consentono:

- ✓ il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi del radiofarmaco risultante;
- ✓ il raggiungimento dei valori di purezza radiochimica richiesta (adeguata metodologia di ricostituzione, applicazione del protocollo di marcatura e modalità di conservazione).

I kit liofilizzati devono essere conservati in ambiente idoneo e alla giusta temperatura come da istruzioni allegate dal produttore.

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni operative relativa alla prima e alle successive eluizioni, alle modalità di conservazione durante l'uso, allo smaltimento e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate;

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni Operative relative ai controlli di qualità con indicazione di frequenza e modalità di esecuzione e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate; Scheda di sicurezza dei solventi utilizzati; Scheda di riferimento in Farmacopea;

NOTA(6)

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni operative relative alla modalità di conservazione del kit liofilizzato, di ricostituzione, di marcatura, di conservazione del radiofarmaco durante l'uso, di gestione delle non conformità rilevate e di smaltimento.





L'operatore, di norma, dovrebbe effettuare una preparazione per volta. Qualora nell'area di lavoro siano presenti più preparazioni radiofarmaceutiche in uso, regolarmente etichettate, ciascuna di esse deve essere riposta in un contenitore schermato opportunamente contrassegnato. Il Report dell'attività giornaliera, che assolve la funzione di batch record, compilato dall'operatore preposto all'esecuzione, datato e firmato sia dall'operatore stesso che, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, contiene tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione della preparazione radiofarmaceutica utilizzata nella pratica clinica e le condizioni di marcatura (es: n. lotto, n. preparazione, volumi e attività di ricostituzione, ora di ricostituzione, data limite di utilizzazione, identificazione dei pazienti iniettati, ecc.)

#### Fase 4. Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica

**Sistemi di Registrazione:** Report dei controlli di qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche.

**Note:** le IO devono essere redatte dal Responsabile di Controllo di Qualità, facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al liofilizzato, e a quanto indicato dal MdQ.

I controlli periodici, la cui frequenza deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto, consistono in un controllo del prodotto radiofarmaceutico eseguito su un'aliquota prelevata dal flacone al termine della preparazione, al fine di verificare la conformità del lotto ed autorizzarne l'uso clinico.

Il set dei controlli di qualità che devono essere applicati in process devono essere:

1. *Esame visivo, sia del flacone di liofilizzato che della soluzione dopo marcatura*
2. *Controllo della Purezza Radiochimica sulla soluzione dopo la marcatura*

1. L'esame visivo deve essere un controllo che viene eseguito in due diversi momenti:

a) prima di procedere alla marcatura, dove un controllo esteriore del flacone (etichetta, tappo, ghiera) consente di verificare sia la corrispondenza del liofilizzato alle specifiche che l'integrità della confezione, fondamentale per il buon esito della marcatura;

b) al termine della marcatura (prima della somministrazione), dove un controllo visivo del contenuto del flacone permette di verificare parametri quali limpidezza, colore, presenza di materiale solido estraneo o disomogeneità grossolana delle dimensioni delle particelle in sospensione nelle formulazioni colloidali.

2. L'esecuzione soltanto del controllo della purezza radiochimica, unico raccomandato dal produttore, è giustificato dal fatto che periodicamente devono essere eseguiti sull'eluato del generatore  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  il controllo della purezza chimica e il controllo della purezza radionuclidica.

La sterilità del liofilizzato è garantita dal produttore a confezione integra, conservata secondo le specifiche del produttore; quella delle preparazioni è garantito dalle verifiche sulle modalità operative effettuate e documentate con Media-Fill periodici.

La registrazione del controllo, datato e firmato dall'operatore, e per l'approvazione, dal Responsabile di funzione preposto deve contenere tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione del lotto controllato e

NOTA (7)  
NOTA(8)

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni Operative relative ai controlli di qualità con indicazione di frequenza e modalità di esecuzione e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate; Scheda di sicurezza dei solventi utilizzati; Schede di riferimento in Farmacopea;



riporta i risultati del controllo.

**Fase 5. Prescrizione medica**

*Sistemi di Registrazione:* prescrizione del medico nucleare

*Note:* il Medico Nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, individuare il radiofarmaco appropriato e definirne la dose da somministrare per ciascun paziente.

**Fase 6. Frazionamento della preparazione radiofarmaceutica**

*Sistemi di Registrazione:* pratica o cartella del paziente, Report dell'attività giornaliera.

*Note:* le IO, relative alle modalità da adottare nella preparazione delle dosi per l'iniezione nel paziente, devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione facendo anche riferimento ai valori di LDR reperibili dal D.Lsg. 187/2000. Diverse disposizioni rispetto alle attività da iniettare devono essere richieste per iscritto dal Responsabile Generale.

Le operazioni di frazionamento della dose, all'interno del periodo di stabilità della preparazione indicato sul foglietto, devono essere condotte all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata e pulita e adottando metodologie che consentano il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi del radiofarmaco risultante.

Il controllo visivo della soluzione frazionata in siringa deve essere effettuato dall'operatore che effettua la preparazione.

La conservazione delle dosi frazionate fino al momento dell'iniezione deve avvenire all'interno di contenitori schermati e puliti. Ciascuna dose frazionata deve essere univocamente identificata mediante l'apposizione di un'etichetta sulla siringa riportante i dati di tracciabilità ritenuti fondamentali. Tale identificativo deve essere poi riportato nella pratica o nella cartella del paziente al quale il farmaco è stato iniettato.

**Fase 7. Rilascio della preparazione radiofarmaceutica**

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera, Programma di lavoro giornaliero.

*Note:* il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato dall'operatore preposto alla preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica.

**Fase 8. Convalida del programma di lavoro giornaliero effettivo**

*Riferimenti:* Programma di lavoro giornaliero effettivo.

*Sistemi di Registrazione:* Programma di lavoro giornaliero effettivo (batch record)

*Note:* al termine dell'attività giornaliera di CC, l'operatore addetto alle operazioni di preparazione e frazionamento delle preparazioni

NOTA (9)

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ D.Lgs 187/2000 (LDR);
- ✓ Istruzione operativa relativa alla modalità da adottare nella preparazione delle dosi da somministrare



radiofarmaceutiche in turno deve verificare la rispondenza del programma di lavoro giornaliero previsto con l'effettivo.

Il responsabile Generale deve convalidare il programma effettivo e ne dispone l'archiviazione.

Tale documento, unitamente al Report di attività giornaliera deve consentire l'univoca identificazione dei pazienti (numerica o nominativa), della diagnostica di riferimento, della tipologia di prestazione e di radiofarmaco somministrato oltre alla quantità di dose (etichetta apposta in cartella).

#### 14. Produzione e Controlli di Processo

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire la tracciabilità e documentare che tutti i parametri del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione del radiofarmaco. Esse devono contenere informazioni relative a:

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei materiali e dei reagenti utilizzati

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse (nel MQ estemporanee).

Nel caso di parametri di produzione e di controllo di qualità fuori specifica non deve essere effettuato il rilascio del prodotto per la somministrazione al paziente.

Ogni preparazione deve essere identificata in modo chiaro e inequivocabile.

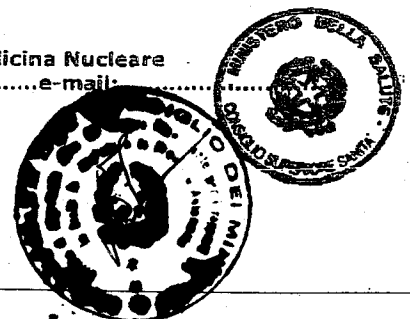
I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

#### 15. Convalida del processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico del radiofarmaco, il processo di preparazione deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive del radiofarmaco. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative utilizzate nella routine clinica, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.

La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.

✓ NBP-MN capitolo 7



### 16. Stabilità del preparato

La stabilità del prodotto, preparato seguendo le modalità indicate dal produttore, è definita nel foglietto illustrativo.

✓ NBP-MN capitolo 10

### 17. Confezionamento ed etichettatura

Per ogni preparazione il contenitore del radiofarmaco da somministrare deve essere etichettato riportando le informazioni previste dalle NBP-MN. Per ogni preparazione, al momento della somministrazione della singola dose, deve essere predisposta una siringa chiaramente identificata in modo univoco. Per ogni singola dose da somministrare deve essere predisposta un'etichetta che indichi chiaramente tipologia del prodotto, valore di attività e ora di preparazione.

NOTA (10)

✓ NBP-MN capitolo 9

### 18. Aspetti microbiologici del preparato

La qualità microbiologica del radiofarmaco deve essere garantita dalla stretta osservanza delle POS, da ambienti dedicati, classificati e controllati, e da personale qualificato e deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica di Media Fill.

Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono aver ricevuto adeguata e documentata formazione e devono essere delegati all'esecuzione delle operazioni di preparazione solo dopo essere stati convalidati mediante l'esecuzione di Media fill test. Ogni nuovo operatore deve eseguire almeno tre Media fill run per poter essere convalidato. Ciascun operatore deve essere riconvalidato almeno annualmente mediante un Media fill run.

NOTA (11)

### 19. Sistemi computerizzati

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

✓ NBP-MN cap.13

### 20. Formazione

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di nuovo personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche da kit, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate
- ✓ Verbali di riunioni



Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nelle preparazioni di radiofarmaci da kit, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.

Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.

NOTA(1): nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione, redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.

NOTA (2): Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.

NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa

NOTA (6): è opportuno tenere a disposizione una tabella con la durata limite di ogni preparazione.

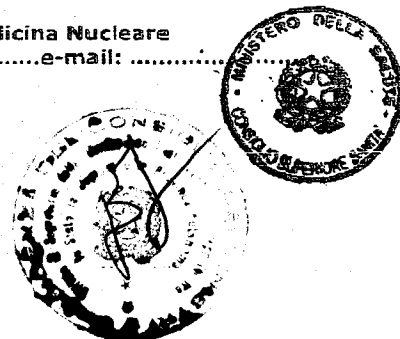
NOTA (7): Qualora le istruzioni risultino non complete, o insufficienti, potranno essere adottate modalità operative derivate dalla letteratura di settore. Tali modalità dovranno essere citate e convalidate e non dovranno mai essere in contrasto con quanto riportato sul foglietto illustrativo.

NOTA (8): L'esecuzione dei controlli è finalizzata a garantire elevati standard qualitativi delle preparazioni. La frequenza dei controlli di qualità, deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto.

NOTA (9): per la gestione del flacone multidose fare riferimento ad una eventuale procedura aziendale.

NOTA (10): ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill.

NOTA (11): Possono essere eseguiti periodici test di sterilità anche sul residuo della singola preparazione (prodotto finito). In tal caso è indispensabile conservare un campione di riferimento (contro campione) fino alla verifica del risultato. Se il test risulta positivo si procede alla identificazione dei microrganismi rilevati; qualora risultassero derivare da cute o ambiente sarà opportuno avviare indagini e azioni correttive e successivamente eseguire una riconvalida del processo/operatore, qualora risultassero di altra natura si consiglia di ripetere il test sul contro campione e, se possibile, una attenta valutazione del paziente.





Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via ..... n. .... - c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

# Preparazioni estemporanee in cui si effettua la marcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti, piastrine): modello per la preparazione di un manuale di qualità

Manuale Qualità	Dipartimento .....	Logo	Aziendale
MQ-Materiale	STRUTTURA di Medicina		
autologo del	Nucleare		
paziente -			
Struttura MN			
Rev. 0			
Data:			
Pagina 1 di 19			

**Indice**

1. Lista di distribuzione.....	2
2. Emissione.....	2
3. Revisioni.....	2
5. Abbreviazioni.....	3
6. Campo di Applicazione.....	3
7. Premessa.....	4
8. Pianificazione.....	5
8.1 Organigramma funzionale.....	5
8.2 Organigramma Nominativo.....	6
9. Documentazione.....	7
10. Gestione dei cambiamenti.....	8
11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature.....	8
11.1 Ambienti e zone di lavoro.....	8
11.2 Attrezzature.....	10
12. Materie prime.....	11
13. Preparazione e Controllo di Qualità.....	12
13.1 Descrizione del processo.....	12
13.2 Note alle fasi del processo.....	13
14. Produzione e Controlli di Processo.....	16
15. Convalida del processo.....	17
18. Aspetti microbiologici del preparato.....	17
20. Formazione.....	18

**1. Lista di distribuzione**

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare. Copia cartacea della stessa è collocata presso .....(specificare) a disposizione di tutti per la consultazione. Indicare eventuale sistema di consultazione informatica, se presente.

**2. Emissione**

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data di emissione	Nome e Cognome del/i redattore/i	Nome e Cognome RAQ  (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN  (firma)

**3. Revisioni**

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.

Dipartimento ..... - **STRUTTURA di Medicina Nucleare**  
Via....., n..... - C.A.P....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Logo  
Aziendale

Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina  
Nucleare

Manuale Qualità  
MQ-Materiale  
autologo del  
paziente -  
Struttura MN  
Rev. 0

Pagina 3 di 19

Data:

#### 4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).  
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.  
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.  
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.  
Farmacopea Europea, ultima edizione.  
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.  
Indicare eventuali Manuali di Qualità Aziendale, Dipartimentale o di UOMN, se presenti.

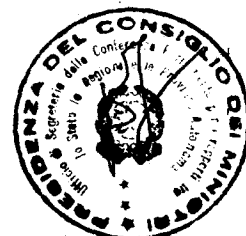
#### 5. Abbreviazioni

CQ = Controllo Qualità  
ECM = Educazione Continua in Medicina  
EQ = Esperto Qualificato  
IO = Istruzioni Operative  
IQ = Qualifica dell'Installazione  
MdQ = Manuale di Qualità  
MN = Medicina Nucleare  
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare  
OQ = Qualifica Operativa  
POS = Procedure Operative Standard  
PQ = Qualifica della Performance  
RF = Radiofarmaci  
SAQ = Sistema Assicurazione Qualità  
SSN = Sistema Sanitario Nazionale  
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare  
UO = Unità Operativa

#### 6. Campo di Applicazione

Il presente Manuale di Qualità deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni estemporanee in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti, piastrine).

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....





## 7. Premessa

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.

La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopraccitate secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui può istituzionalmente fornire assistenza;
- deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- deve impiegare personale medico e non-medico, adeguatamente formato e continuamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali ECM allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo;
- deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

- efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

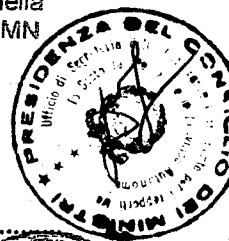
La STRUTTURA di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello

## Documentazione relativa NOTA(1)

- ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN
- ✓ Linee guida di settore

- ✓ Organigramma della STRUTTURA di MN



di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.

In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo cui deve conformarsi la STRUTTURA di Medicina Nucleare per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.

Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni estemporanee di cellule autologhe.

Il presente manuale è articolato in più capitoli, ed affronta tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.

La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'Esperto Qualificato e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

## 8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

### 8.1 Organigramma funzionale

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

Il Responsabile generale deve:

- assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:

- approvazione delle operazioni di preparazione;

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - C.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

✓ Norme Interne di Radioprotezione

✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

NOTA (2)

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 3



- approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
- approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:

- gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- approvare le operazioni di preparazione;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc...;
- assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza fra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

### 8.2 Organigramma Nominativo

La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale sono chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera.



## 9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

### Personale:

- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

### Ambienti e aree di lavoro:

- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

### Attrezzature:

- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

### Processo:

- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura per la gestione del prelievo al paziente
- ✓ Procedura di preparazione del materiale autologo marcato
- ✓ Procedura di controllo di qualità del materiale autologo marcato
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato prodotto da materiale autologo marcato
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

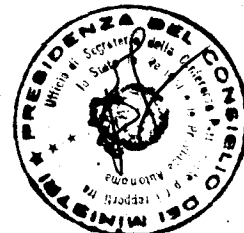
### Assicurazione della Qualità:

- ✓ Procedura di Autoispezione

Le POS che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/ Istruzioni operative/ moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN



- ✓ Logbook degli strumenti
- ✓ Certificati di analisi
- ✓ Rapporto dei risultati fuori specifica
- ✓ Schede di addestramento e formazione del personale
- ✓ Batch Record
- ✓ Rapporti di manutenzione della strumentazione
- ✓ Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
- ✓ Richiesta di cambiamento
- ✓ Scheda di pulizia
- ✓ Foglio di lavorazione
- ✓ Rapporto di autoispezione
- ✓ Rapporto di deviazione

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

## 10. Gestione dei cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono essere attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

I cambiamenti possono riguardare:

- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di preparazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

## 11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

### 11.1 Ambienti e zone di lavoro

L'accesso ai locali di produzione deve essere regolamentato e consentito al solo personale autorizzato.

Tutti gli ambienti di lavoro devono essere conformi ai requisiti di radioprotezione previsti dalla normativa vigente e a quanto previsto dalle NBP-NM.

L'allestimento dei preparati radiomarcanti ottenuti da materiale autologo del paziente deve essere effettuato all'interno di una zona dedicata, che deve essere parte integrante del Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci, ma è separata dagli altri ambienti per mezzo di idoneo locale filtro.

#### Descrizione degli ambienti di lavoro

- 1) Locale filtro/spogliatoio
- 2) Locale dedicato alla preparazione del materiale autologo, alla sua radiomarcatura e alla preparazione della dose da somministrare
- 3) Passa-materiali
- 4) Laboratorio di Controllo di Qualità

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - C.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

✓ NBP-MN capitolo 2

NOTA (3)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione



#### *Locale filtro/spogliatoio*

Il locale filtro/spogliatoio, di dimensioni adeguate, rappresenta la via di accesso al locale dedicato alla preparazione dei preparati. L'accesso al locale filtro/spogliatoio deve essere regolato da un dispositivo di interblocco che impedisce la simultanea apertura delle porte. Le finiture delle pareti e degli arredi presenti nel locale filtro/spogliatoio devono essere realizzati in materiale facilmente pulibile e decontaminabile, e organizzati in modo da minimizzare la presenza di recessi con potenziale accumulo di polvere. Le caratteristiche tecniche impiantistiche del locale filtro/spogliatoio devono essere tali da garantire la stessa classe del locale cui dà accesso. Gli indumenti utilizzati e la procedura di vestizione devono essere adeguati alla classe.

#### *Locale dedicato alla preparazione*

Al laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci si deve accedere soltanto tramite il locale filtro descritto in precedenza.

I regimi di pressione/depressione del locale filtro/spogliatoio e del locale di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare contemporaneamente il rispetto delle norme di radioprotezione, e di quelle farmaceutiche per quanto concerne la classificazione ambientale. A titolo di esempio, una delle soluzioni può essere rappresentata da un gradiente di pressione diretto dalla zona di preparazione dei radiofarmaci alla zona filtro, che funge pertanto da condotto di estrazione dell'aria; al contempo, un gradiente di pressione diretto dallo spogliatoio sia verso la zona filtro che verso l'esterno, deve impedire al tempo stesso la fuoriuscita di radioattività dal laboratorio e l'immissione di aria non trattata.

Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose da somministrare, avviene manualmente, la procedura manuale deve essere eseguita sotto una cappa a flusso laminare di classe A posta in un ambiente di classe B. Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose, avviene mediante l'utilizzo di un sistema chiuso e automatizzato (oppure in un isolatore) che garantisca la classe A, le caratteristiche tecniche impiantistiche della zona di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare almeno una classe "D".

Il laboratorio di preparazione deve contenere gli arredi minimi indispensabili allo svolgimento delle operazioni di preparazione dei radiofarmaci.

Il laboratorio di preparazione deve essere strutturato in maniera tale da proteggere il prodotto da possibili contaminazioni derivanti dal personale o dalle aree circostanti. Le superfici (pavimenti, pareti, controsoffitti, banchi da lavoro, celle) devono essere realizzate in materiale facilmente pulibile. Le operazioni di pulizia devono essere regolate da POS specificamente dedicata.

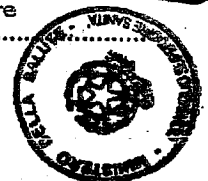
Il laboratorio di preparazione non deve essere utilizzato come magazzino, ma devono esservi conservati solo i materiali necessari alle preparazioni.

#### *Passa-materiali*

Il passaggio bi-direzionale (ingresso/uscita) dei materiali, dei radiofarmaci e dei campioni per il CQ, deve essere effettuato per mezzo di idonei passa-materiali dotati di un sistema di ventilazione tale da garantire una classificazione dell'ambiente dello stesso grado implementato nella zona dedicata alla preparazione. Essi devono essere flussati, e il regime di pressione deve essere tale da impedire l'afflusso di aria dagli ambienti esterni verso il laboratorio di preparazione. L'accesso al passa-materiali deve essere regolato da appositi interblocchi che devono impedire la simultanea apertura delle due porte.

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - C.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



#### Laboratorio di Controllo di qualità

Il laboratorio di Controllo Qualità è separato rispetto al laboratorio di preparazione dei radiofarmaci. Il laboratorio deve avere dimensioni sufficienti ad ospitare la strumentazione impiegata per lo svolgimento dei controlli di qualità del radiofarmaco e per un flusso ordinato delle operazioni. Il laboratorio deve essere dotato di sufficiente personale e di POS adeguate allo svolgimento delle varie operazioni, così da minimizzare il rischio di contaminazione crociata.

Non è necessaria alcuna classificazione per gli ambienti destinati al CQ.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.

L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

#### 11.2 Attrezzature

Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.

Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.

Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. la Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ) deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione del radiofarmaco.

Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve essere garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo, manutenzione e calibrazione.

Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).

Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di

#### NOTA (4)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature



qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.

Ogni apparecchio deve essere corredato di:

- un manuale per l'uso
- rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie
- un programma di controllo periodico

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

- ✓ Manuali d'uso
- ✓ Report d'intervento
- ✓ Report dei controlli di qualità

#### Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci

Le attrezzature presenti nel laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci costituiti da materiale autologo devono essere le seguenti:

- una cappa a flusso laminare classe A o isolatore dotato di pre-camere con filtro assoluto in entrata e in uscita;
- una centrifuga con camera in acciaio, rotore oscillante e di materiale facilmente lavabile, disinfettabile e decontaminabile, dotata di un coperchio di chiusura e del dispositivo di blocco del coperchio in marcia;
- banchi di lavoro sanificabili che devono fungere da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione dei radiofarmaci;
- contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare (coprisiringhe, cassette);
- bidoni per la raccolta dei rifiuti radioattivi e non radioattivi;
- strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale;
- un frigorifero dotato di monitoraggio in continuo per la registrazione dei valori di temperatura per lo stoccaggio di reagenti a bassa temperatura;

#### Attrezzature del Laboratorio Controllo di Qualità

Le attrezzature presenti nel Laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.

Nel caso vengano sviluppati metodi diversi da quelli riportati in Farmacopea, i metodi analitici devono essere convalidati.

## 12. Materie prime

Le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-MN. Ogni lotto di reagente/materiale deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere

- ✓ NBP-MN capitolo 6
- ✓ Fogli illustrativi reagenti





documentato, e il materiale isolato deve essere identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".

I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.

Tutte le materie prime devono essere accompagnate da un certificato di analisi.

Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, certificati di analisi e schede di sicurezza.

La gestione delle materie prime è disciplinata da apposita POS.

I radiofarmaci utilizzati per la marcatura del materiale autologo del paziente e il materiale stesso devono considerarsi a tutti gli effetti materie prime e come tali devono essere gestite da apposite procedure al fine di consentirne la gestione e la tracciabilità.

Il prelievo deve essere identificato con codifica univoca per consentirne la completa tracciabilità lungo tutto il processo di preparazione fino alla reinfusione nel paziente stesso.

### 13. Preparazione e Controllo di Qualità

✓ NBP-MN capitolo 7

#### 13.1 Descrizione del processo

Il processo di preparazione di una preparazione estemporanea in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente deve essere riassunto nei seguenti passaggi:

N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
- 1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale
1	Preparazione ambiente e materiali/reagenti	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di preparazione
2	Prescrizione Medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
3	Prelievo e separazione della componente ematica da marcare	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
4	Preparazione del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione

NOTA (5)

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



5	Controllo di qualità del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di qualità
6	Marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
7	Separazione della quota di radiofarmaco non legata alla componente cellulare	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
8	Controlli di qualità della componente ematica marcata	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di qualità
9	Preparazione in siringa del materiale autologo marcato	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
10	Rilascio della preparazione per uso clinico	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio

### 13.2 Note alle fasi del processo

#### Fase -1. Richiesta di prestazione

Riferimento: Richiesta di prestazione effettuata dal Medico esterno

#### Fase 0. Programma giornaliero previsto

Riferimento: Programma di lavoro giornaliero " previsto"

Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero previsto

*Note:* l'attività di preparazione del materiale autologo marcato deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e validato dal Responsabile Generale. Per ogni paziente viene predisposto un Batch record che riporta tutte le fasi di seguito descritte.

#### Fase 1. Preparazione ambiente e materiali/reagenti

*Sistemi di Registrazione:* Report di attività giornaliera di pulizia; batch record prodotto per ciascun paziente con numerazione progressiva

✓ Foglietti illustrativi allegati ai prodotti utilizzati; IO relativa alla pulizia; parametri

Dipartimento ..... - **STRUTTURA di Medicina Nucleare**  
 Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....



Logo  
Aziendale

Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina  
Nucleare

Manuale Qualità  
MQ-Materiale  
autologo del  
paziente -  
Struttura MN  
Rev. 0

Pagina 14 di 19

Data:

*Note:* Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione.

Le operazioni di preparazione devono essere eseguite in ambienti adeguati e precedentemente puliti, utilizzando materiale sterile e apirogeno e adottando metodologie operative tali da garantire:

- > Il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e del radiofarmaco risultante
- > Il raggiungimento dei valori di qualità richiesti

L'attività deve essere iniziata dopo un tempo sufficiente a stabilire la classe ambientale richiesta, definita in apposite POS

L'operatore registra sul batch record i reagenti utilizzati con relativo numero di lotto e ditta.

#### Fase 2. Prescrizione Medica

*Sistemi di Registrazione:* prescrizione del Medico nucleare

*Note:* il Medico nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, deve individuare il radiofarmaco appropriato e deve definire la dose da somministrare per ciascun paziente.

**Fase 3.** Prelievo e separazione della componente ematica da marcare ottenuta da materiale autologo del paziente

*Sistemi di Registrazione:* un batch record deve essere prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

*Note:* le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione. La figura professionale preposta, dopo aver verificato la richiesta del medico nucleare (report di accettazione medica) deve procedere al prelievo di sangue al paziente. Il prelievo deve essere fatto dopo corretta preparazione e detersione della zona cutanea nella sede di iniezione in accordo a quanto previsto dalla apposita procedura. Alla fine di tale operazione l'operatore deve registrare sul batch record quanto eseguito.

La figura professionale preposta deve procedere ad avviare le fasi di laboratorio che permettono di ottenere la componente ematica (leucociti, eritrociti, piastrine) da marcare secondo le specifiche riportate in una POS che dettaglia in modo accurato la procedura e i controlli che danno garanzia della qualità del preparato finale.

In particolare tutti i flaconi e le siringhe utilizzati devono essere identificati con codifica univoca per consentirne la tracciabilità e nella stessa area di lavoro non devono essere eseguite contemporaneamente operazioni di preparazione, al fine di evitare contaminazioni crociate.

**Fase 4.** Preparazione del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica

*Note:* la fase di marcatura della componente ematica selezionata deve avere una interfaccia con l'attività relativa alla preparazione dei radiofarmaci da kit in quanto prevede che il radiofarmaco impiegato per la marcatura debba essere preparato secondo quanto riportato nel documento relativo alla gestione dei Kit.

**Fase 5.** Controllo di qualità del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della

ambientali/attrezzatu  
re; IO preparazione  
del materiale  
autologo del  
paziente

NOTA (6)

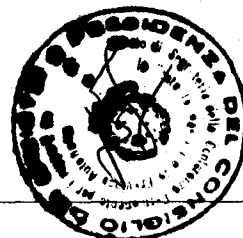
✓ IO prelievo al  
paziente; IO  
preparazione del  
materiale autologo  
marcato del  
paziente; IO gestione  
delle deviazioni; IO  
per lo smaltimento  
dei rifiuti.

✓ Manuale di qualità  
per preparazioni  
ottenute per mezzo  
di Kit, per uso diretto  
"in vivo"

✓ Manuale di qualità

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - C.a.p....., città | tel. ....| fax. ....e-mail: .....



componente ematica

*Note:* per questa parte del processo si rimanda a quanto riportato nel documento relativo alla gestione dei Kit.

#### Fase 6. Marcatura della componente ematica

*Sistemi di registrazione:* batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

*Note:* La marcatura deve essere fatta secondo specifica POS. La documentazione deve garantire la tracciabilità sia del radiofarmaco che della preparazione cellulare

#### Fase 7. Separazione della quota di radiofarmaco non legata alla componente cellulare

*Sistemi di registrazione:* batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

*Note:* La quota libera deve essere separata in modo da somministrare al paziente solo la quota legata alla componente ematica secondo quanto riportato in una specifica POS.

#### Fase 8: Controlli di qualità della componente ematica marcata

*Sistemi di registrazione:* report di lavorazione prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

I Controlli di Qualità minimi da eseguire sono quelli previsti dalle NBP-MN.

*Note:* Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile del Controllo di qualità, il quale stabilisce i controlli routinari, che devono essere fatti secondo quanto riportato in specifiche POS.

#### Fase 9. Preparazione in siringa del materiale autologo marcato

*Sistemi di registrazione:* batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

*Note:* Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle operazioni di Preparazione. La preparazione in siringa del materiale autologo marcato deve essere effettuata nello stesso ambiente in cui si è fatta la separazione e la marcatura.

La procedura di confezionamento deve prevedere:

- Etichettatura della siringa;
- Trasferimento del prodotto nella siringa.

#### Fase 10. Rilascio del materiale autologo marcato del paziente per uso clinico

per preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo"

- ✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO per lo smaltimento dei rifiuti, IO gestione delle deviazioni

- ✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.

#### NOTA (7)

- ✓ NBP-MN capitolo 8
- ✓ IO controllo di qualità del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.

- ✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.



*Sistemi di registrazione:* report di lavorazione prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

*Note:* Il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato in seguito alle operazioni di preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio della preparazione come da prescrizione medica.

#### 14. Produzione e Controlli di Processo

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire la tracciabilità e documentare che tutti i parametri del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione del materiale autologo marcato del paziente. Esse devono contenere informazioni relative a:

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei requisiti dei materiali e dei reagenti utilizzati.

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse.

Durante le fasi del processo di separazione e marcatura di materiale autologo del paziente l'andamento del processo deve essere monitorato con la registrazione dei parametri ambientali e strumentali, e delle caratteristiche qualitative del materiale autologo durante le fasi di-prelievo, sedimentazione, ricostituzione finale.

Nel caso di parametri di produzione e di controllo di qualità fuori specifica non deve effettuato il rilascio del prodotto per la somministrazione al paziente.

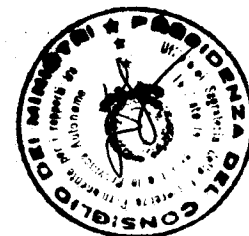
Ogni preparazione deve essere identificata in modo chiaro e inequivocabile. Per ciascuna preparazione deve essere compilato un batch record della singola preparazione dove devono essere riportate almeno le seguenti informazioni:

- Data e ora di produzione
- Nome del radiofarmaco (kit) e indicazione del lotto e scadenza (se non riportato in altra documentazione)
- Nome del medico richiedente (se non riportato in altra documentazione)
- Identificazione del paziente
- Lista dei materiali e reagenti utilizzati con relativo n. di lotto e data di scadenza
- Parametri della strumentazione
- Risultati dei controlli di qualità (percentuale di legame, purezza radiochimica, vitalità etc.)
- Tempo limite di utilizzo della preparazione
- Registre di eventuali deviazioni rispetto alla procedura e risultati di successive investigazioni.
- Data e firma dell'operatore che ha eseguito la preparazione.
- Data e firma dell'operatore che ha eseguito i controlli di qualità.
- Conclusioni sull'utilizzo (accettazione o rifiuto) mediante data e firma, da parte del responsabile del rilascio

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare

Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

✓ NBP-MN capitolo 7



Logo  
Aziendale

Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina  
Nucleare

Manuale Qualità  
MQ-Materiale  
autologo del  
paziente -  
Struttura MN  
Rev. 0

Pagina 17 di 19

Data:

I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

### 15. Convalida del processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico della preparazione cellulare radiomarcata, il processo di preparazione deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive utilizzando cellule ottenute da prelievi di volontari. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative di routine, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.

La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.

### 16. Stabilità del preparato

La stabilità del prodotto deve essere verificata attraverso uno studio volto a determinare il mantenimento dei requisiti di qualità della preparazione e il tempo limite di utilizzo della stessa nelle condizioni di conservazione prestabilite.

Nel definire la stabilità del preparato, si deve tener conto sia dei parametri cellulari sia della radioattività legata alle cellule.

### 17. Confezionamento ed etichettatura

Per ogni preparazione deve essere predisposta:

- una siringa chiaramente identificata in modo univoco, con ora di preparazione e ora limite di utilizzo in cui deve essere aspirata la componente autologa al termine della marcatura
- Schermatura della siringa

Le informazioni relative alla preparazione devono essere contenute nel batch record di ciascun paziente.

Per ogni preparazione deve essere predisposta l'etichetta che deve contenere tutte le informazioni riportate nel capitolo 9 delle NBP-MN.

### 18. Aspetti microbiologici del preparato

La qualità microbiologica della preparazione cellulare radiomarcata deve essere garantita dalla stretta osservanza delle POS, da ambienti dedicati, classificati e controllati, e da personale qualificato e deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica di Media Fill.

Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono aver ricevuto adeguata e

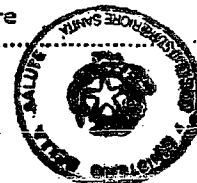
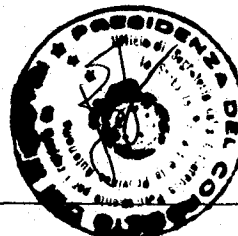
✓ NBP-MN capitolo 10

✓ NBP-MN capitolo 9

NOTA (8)

✓ NBP-MN capitolo 11

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax: ..... e-mail: .....



documentata formazione e devono essere delegati all'esecuzione delle operazioni di preparazione solo dopo essere stati convalidati mediante l'esecuzione di media fill test. Ogni nuovo operatore deve eseguire almeno tre media fill run per poter essere convalidato. Ciascun operatore deve essere riconvalidato almeno annualmente mediante un media fill run.

NOTA (9)

### 19. Sistemi computerizzati

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

✓ NBP-MN cap.13

### 20. Formazione

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità delle preparazioni cellulari radiomarcate, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate.
- ✓ Verbali di riunioni

Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nella preparazione cellulare radiomarcata, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, preparazione e controllo di qualità del materiale autologo marcato, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.

Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.

NOTA(1): nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione, redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.

NOTA (2): Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.

NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa.

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - C.a.p....., città | tel. ....| fax. ....e-mail: .....



Logo  
Aziendale

Dipartimento.....  
STRUTTURA di Medicina  
Nucleare

Manuale Qualità  
MQ-Materiale  
autoiogo del  
paziente -  
Struttura MN  
Rev. 0

Pagina 19 di 19

Data:

NOTA (6): le modalità e la tempistica delle operazioni di pulizia, incluse quelle a seguito di eventuale spandimento di sangue o altro materiale, sono definite da apposite procedure e documentate.

NOTA (7): oltre a quanto previsto dalle NBP-MN, si auspica siano eseguiti anche:

- Esame visivo dei materiali/reagenti impiegati
- Esame visivo del prodotto durante le fasi di lavorazione
- Esame visivo sul prodotto finale per escludere presenza di macroaggregati/agglutinati
- Efficienza di marcatura
- Osservazione al microscopio ottico per escludere la presenza di microaggregati per la marcatura di leucociti e piastrine.

NOTA (8): ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill sulla base della specifica metodica adottata per l'allestimento della preparazione.

NOTA (9): Possono essere eseguiti periodici test di sterilità anche sul residuo della singola preparazione (prodotto finito). In tal caso è indispensabile conservare un campione di riferimento (contro campione) fino alla verifica del risultato. Se il test risulta positivo si procede alla identificazione dei microrganismi rilevati; qualora risultassero derivare da cute o ambiente sarà opportuno avviare indagini e azioni correttive e successivamente eseguire una riconvalida del processo operatore, qualora risultassero di altra natura si consiglia di ripetere il test sul contro campione e, se possibile, una attenta valutazione del paziente.

Dipartimento ..... - STRUTTURA di Medicina Nucleare  
Via....., n..... - c.a.p....., città | tel. .... | fax. .... e-mail: .....

