



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Projets de recherche avec Produits radiopharmaceutiques, Substances marquées radioactivement, Installations émettant des rayonnements ionisants

Dr. phil. nat. Nicolas Stritt
OFSP, Division Radioprotection
Section installations de recherche et médecine nucléaire



Contenu de la présentation

- Définitions
- Ordonnances en vigueur (ORaP, Oclin, ORH)
- Institutions et responsabilités, autorisations
- Catégories d'études
- Installations médicales
- Radiopharmaceutiques
- Exemples d'études et catégorisations



Définitions

D'après l'ordonnance sur la radioprotection, ORaP, Article 2

« Matière »

Terme générique pour les substances solides, liquides ou gazeuses, les mélanges de substances, les matières premières et les produits finis et objets fabriqués à partir de ces matières premières

« Source de rayonnement »

Matière radioactive ou installation pouvant émettre des rayonnements ionisants

« matière radioactive »

Matière qui contient des radionucléides, qui est activée ou contaminée par des radionucléides et qui remplit les conditions suivantes:

1. Sa manipulation est soumise à autorisation et à la surveillance conformément à la législation sur la radioprotection ou à celle sur l'énergie nucléaire
2. Sa manipulation n'est pas libérée du régime de l'autorisation et de la surveillance conformément à la législation sur la radioprotection ou à celle sur l'énergie nucléaire;



Définitions

« Source radioactive »

Matière radioactive utilisée pour ses propriétés radioactives

« Source radioactive scellée »

Source radioactive construite de manière à empêcher toute fuite de substances radioactives dans les conditions usuelles d'emploi, excluant ainsi toute possibilité de contamination

« Source radioactive non scellée »

Source radioactive qui ne remplit pas les exigences posées à la source scellée

Ces diverses définitions ont aussi été reprises dans l'ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH) et l'Ordonnance sur les essais cliniques (OClin)



Définitions, sources de rayonnements

Installation

Radioactive source / radioaktive Quelle / source radioactive



Installation

Anlage

Installation



sealed radioactive source

geschlossene radioaktive Quelle

source radioactive scellée



unsealed radioactive source

offene radioaktive Quelle

source radioactive non scellée

radiation source / *Strahlungsquelle* / source de rayonnement



Définitions

« Dose efficace »

Somme des doses équivalentes pondérées dans tous les tissus et organes spécifiés du corps donnée par l'expression

$$E = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} = \sum_T w_T H_T$$

où H_T , ou $w_R D_{T,R}$ est la dose équivalente reçue par un tissu ou par un organe T, w_R facteur de pondération du rayonnement et w_T est le facteur de pondération des tissus

L'unité de dose efficace est la même que celle de la dose absorbée (J/kg)

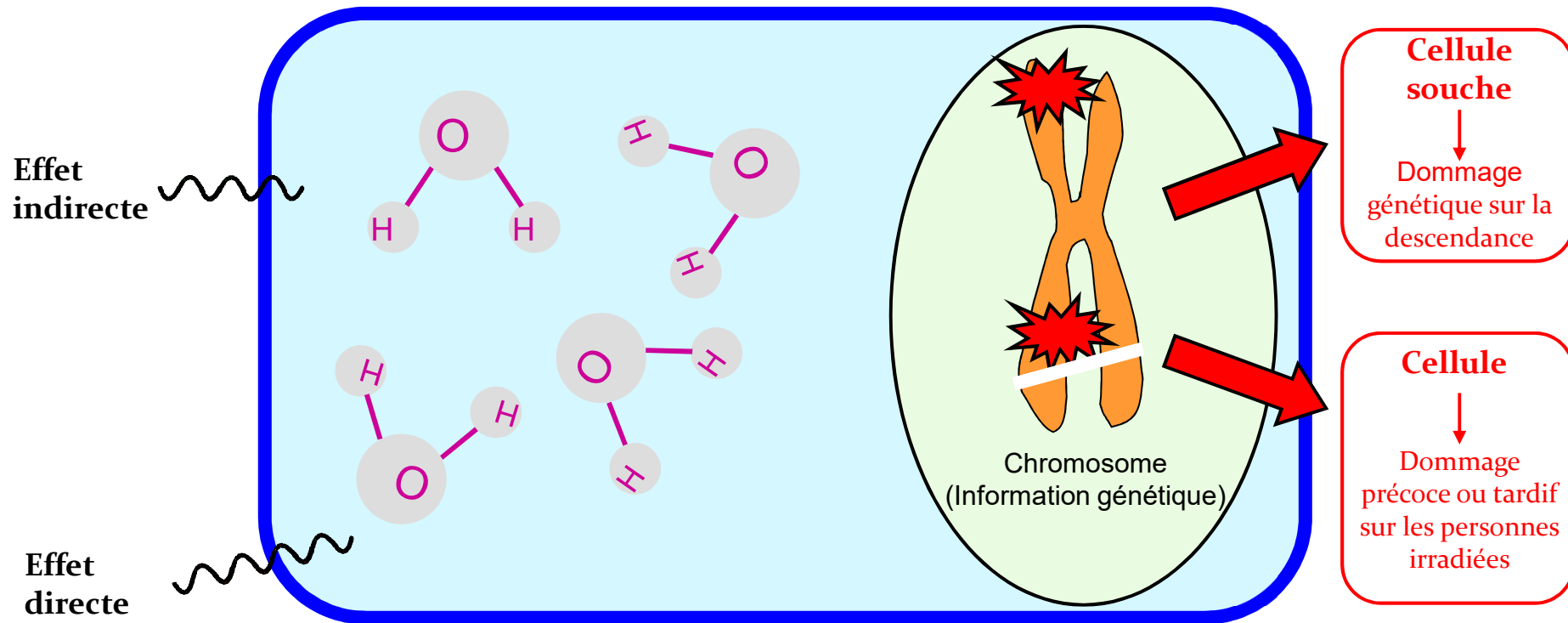
« Unité de dose »

Unité de dose J/kg, dénommée Sievert (Sv)

L'énergie de rayonnement absorbée pondérée en fonction du type de rayonnement et de la sensibilité des tissus est **une mesure du risque pour la santé** due aux rayonnements ionisants absorbés



Risques et biologie des radiations



Domaine et temps	Physique < 10 ⁻¹⁶ s	Biochimie < 10 ⁻² s	Biologie, Médecine Jour, semaines, années, décennies
------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	---



Définitions

« Produits radiopharmaceutiques »

Médicament qui contient des radionucléides dont les rayonnements sont utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Sont réputés produits radiopharmaceutiques au sens de l'ordonnance ORaP

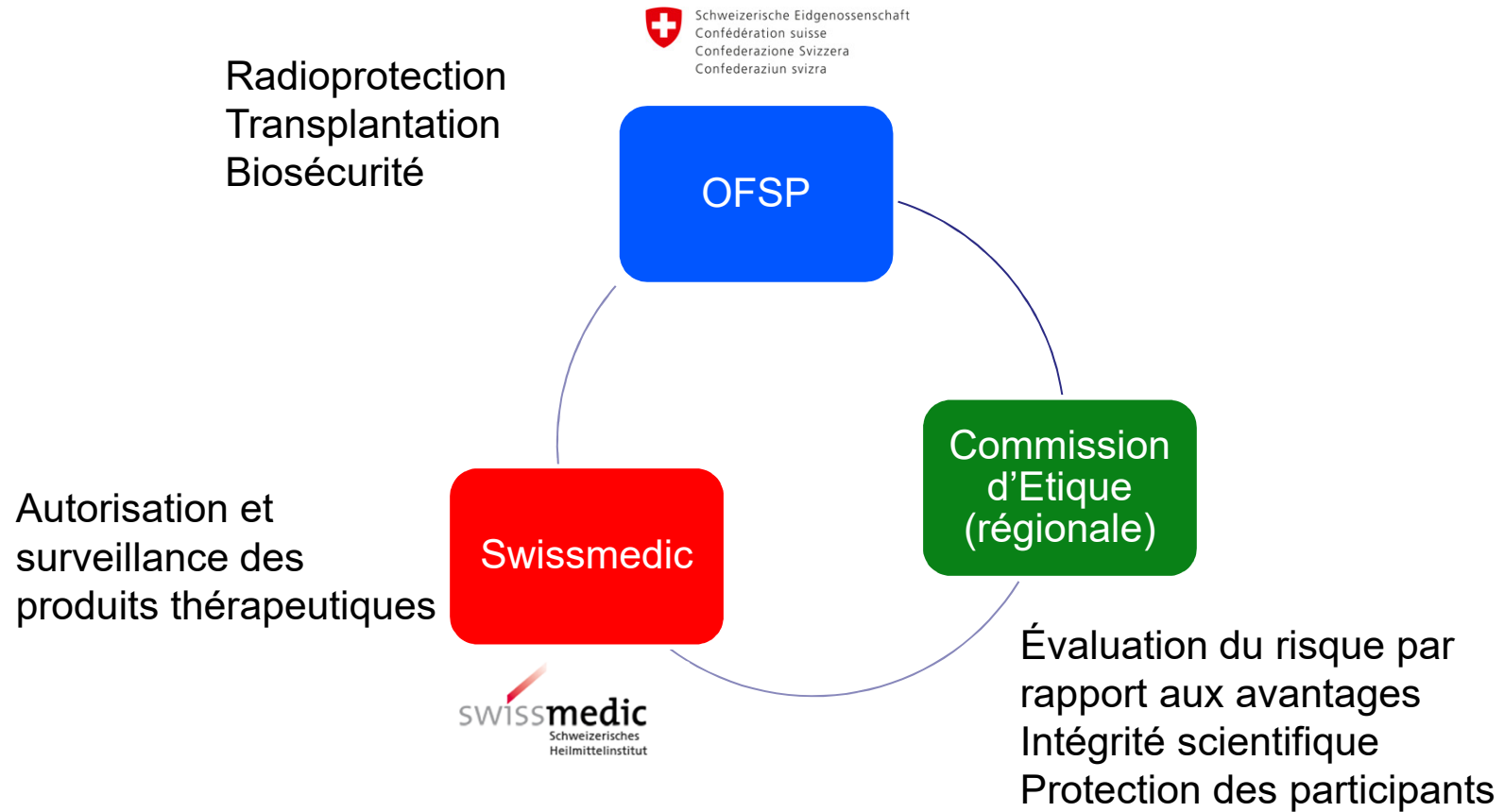
- les produits pharmaceutiques qui contiennent, sous forme directement utilisable, un ou plusieurs radionucléides
- les composants non radioactifs (kits) qui sont utilisés pour fabriquer des produits radiopharmaceutiques par marquage avec des radionucléides immédiatement avant l'application à l'être humain
- les générateurs de radionucléides possédant un nucléide mère fixé produisant un nucléide fille qui peut être extrait par élution ou par un autre procédé et qui sert à la préparation d'un produit radiopharmaceutique
- les radionucléides qui servent directement ou comme précurseurs au marquage radioactif d'autres substances (composés entraîneurs, cellules, protéines plasmiques) avant leur application



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Recherche biomédicale: autorités impliqués





Autorisations

LRaP Loi sur la radioprotection



OFSP

- Autorisation pour la manipulation de sources de rayonnements
- Accord pour les autorisations de mise sur le marché
Accord pour les autorisations à durée limitée de mise sur le marché

Projets avec des sources de rayonnements

- Autorisation de mise sur le marché
- Autorisation d'exploitation
- Autorisation à durée limitée de mise sur le marché
- CE Conformité



LPT_h

Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux

Autorisation pour l'étude

Commission d'éthique

LRH

Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain



Ordonnance sur la radioprotection et recherche

Section 6 Recherche sur l'être humain

Art. 44 Autorisations

¹ La réalisation de projets de recherche impliquant l'application de sources de rayonnement à l'être humain **est soumise à autorisation** selon l'art. 45 de la loi du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (LRH).

² Pour la réalisation d'essais cliniques portant sur des produits thérapeutiques qui peuvent émettre des rayonnements ionisants, **une autorisation conformément à l'art. 54 de la loi du 15 décembre 2000 sur les produits thérapeutiques (LPT_h)** est de plus exigée.



Ordonnance sur la radioprotection et recherche

Art. 45 Contraintes et calcul de dose

- 1 Pour les projets de recherche sans bénéfice direct escompté pour les participants, **une contrainte de dose efficace** de 5 mSv par an s'applique.
- 2 La contrainte de dose efficace visée à l'al. 1 peut exceptionnellement **aller jusqu'à 20 mSv par an**, en tenant compte de l'âge, de la capacité de reproduction et de l'état de santé, dans la mesure où cela s'avère absolument nécessaire pour des raisons méthodologiques.
- 3 Pour les procédures combinées, **toutes les sources de rayonnement** doivent être prises en compte lors du calcul ou de l'estimation de la dose reçue par les participants.
- 4 **Le facteur d'incertitude** doit être pris en compte lors du calcul ou de l'estimation de la dose.



OCLin : Devoir d'annonce

Art. 44 Contrôle, annonce et rapport sur les examens à l'aide de sources de rayonnement

¹ Lors des essais cliniques de produits thérapeutiques qui peuvent émettre des rayonnements ionisants ainsi que lors d'examens avec des sources de rayonnement, l'investigateur contrôle le respect de la contrainte de dose visée à l'art. 45 de l'ordonnance du 26 avril 2017 sur la radioprotection.

² **Il annonce un dépassement de la contrainte de dose dans un délai de sept jours ouvrables suivant la constatation de l'événement à la commission d'éthique.**



³ **Pour les essais cliniques de catégories B et C de produits thérapeutiques émettant des rayonnements ionisants, l'annonce visée à l'al. 2 doit aussi être envoyée à l'Institut. Cette obligation incombe au sponsor.**



⁴ **La commission d'éthique et l'Institut peuvent solliciter l'expertise technique de l'OFSP pour l'appréciation du calcul ou de l'estimation des doses ainsi que la détermination des mesures à prendre.**



⁵



ORH : Devoir d'annonce

Art. 23 Contrôle, annonce et rapport sur les examens à l'aide de sources de rayonnement

¹ Lors d'examens avec des sources de rayonnement, la direction du projet contrôle le respect de la contrainte de dose visée à l'art. 45 de l'ordonnance du 26 avril 2017 sur la radioprotection.

² Elle annonce un dépassement de la contrainte de dose dans un délai de sept jours ouvrables suivant la constatation de l'événement à la commission d'éthique.



³ La commission d'éthique peut solliciter l'expertise technique de l'OFSP pour l'appréciation du calcul ou de l'estimation des doses ainsi que la détermination des mesures à prendre.



⁴ La direction du projet transmet à l'OFSP dans l'année suivant la fin ou l'arrêt d'un projet de recherche qui comportait des examens avec des sources radioactives un rapport final avec toutes les indications pertinentes sur la radioprotection, en particulier une estimation a posteriori de la dose.

⁵ Aucun rapport au sens de l'al. 4 n'est exigé pour les examens de routine de médecine nucléaire avec des produits radiopharmaceutiques autorisés.

⁶ Dans le cadre de son avis au sens de l'art. 19 ou sur demande, l'OFSP peut prévoir d'autres exceptions à l'obligation d'établir un rapport visé à l'al. 4.



OCLin - Classification par objectif de recherche

Clinical trials

Clinical trials including **investigations** with ionising radiation

Examens avec rayonnements ionisants

OCLin Art. 28



Exemple:
new vertebrae implant and fluoroscopy for positioning control

Clinical trials on **medical devices** emitting ionising radiation

Produits médicaux



Exemple:
new mammography device

Clinical trials on **medicinal products** emitting ionising rad.

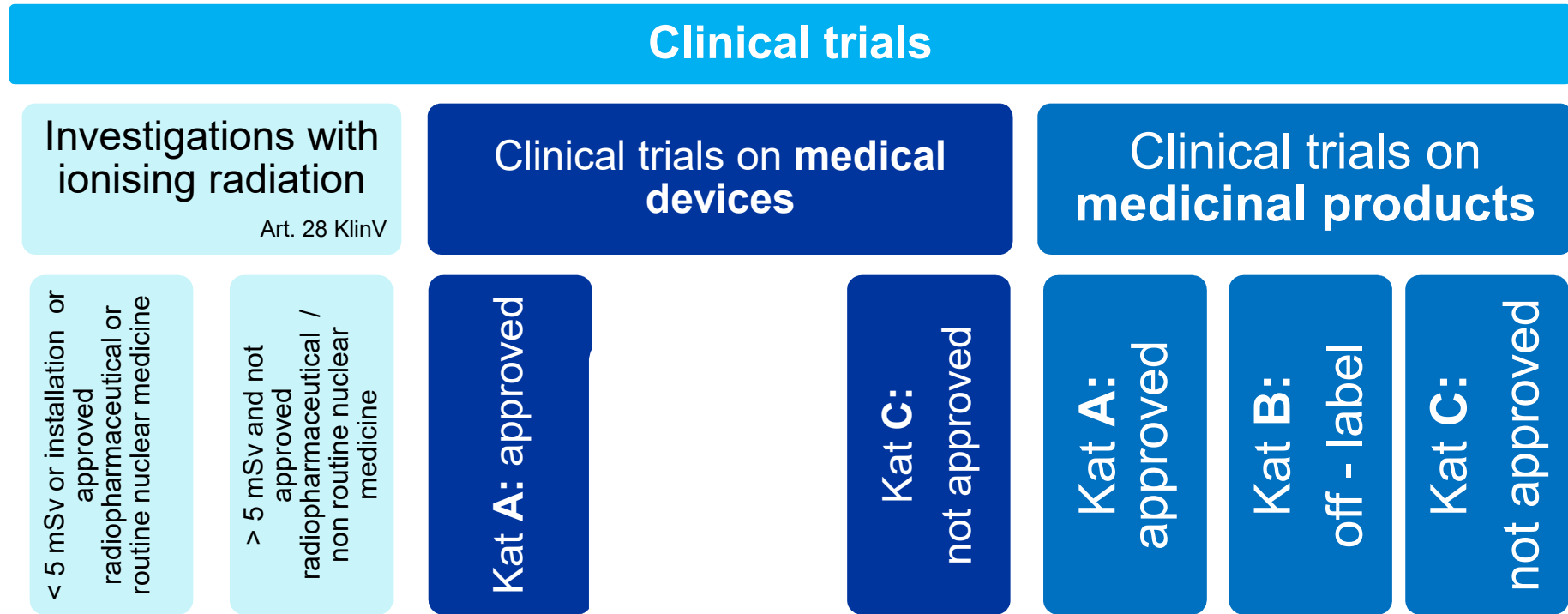
Médicaments



Exemple:
new radiopharmaceutical (drug emitting ionising Radiation)



OCLin – responsabilité en radioprotection approche graduée





Sources de rayonnements dans des études cliniques et dans des projets de recherche non cliniques

OClin			ORH
Radiopharmaceuticals A : authorised B : off-label C: not auth.	Medical Devices emitting ionizing radiation A: CE conform C: non-CE, off-label	Other clinical trials A: with minimal risks & burden B: more than minimal	Non-clinical Reserach Projects A: involving an intervention with minimal risks and burdens B: with more than minimal risk
Ethics Com.: A,B,C Swissmedic: B,C FOPH: C	Ethics Com.: A, C Swissmedic: C FOPH: C	Pharmaceuticals or Medical Devices cannot be the subject of a project in this fields of studies	
Accompanying Investigations involving ionizing radiation (x-rays or incorporation)			Accompanying Investigations involving ionizing radiation
Ethics Committee: always + FOPH if RPH > 5 mSv & not authorized or off label			Ethics Committee + FOPH if RPH > 5 mSv & not authorized or off-label
Art. 25 k, 28, 44			
Art. 19, 25 j, 32(2), 36, 44	Art. 20, 25 j, 36,44	Art. 60, 61	Art. 15 f, 19



Questions principales à se poser

Questions principales permettant de déterminer la catégorisation / procédure applicable à un essai clinique

- **Quels sont les rayonnements ionisants mis en jeu:**
 - Rayons X, radiopharmaceutiques
 - Radiothérapie externe
 - Radiothérapie interne
 - Imagerie
- **Quelles sont les doses dues aux rayonnements ionisants :**
 - Les doses aux organes
 - Les doses efficaces
- Le rayonnement ionisant mis en jeu est-il **au cœur du critère d'évaluation principal de l'étude** (art. 36 OClin) ou **un outil d'analyse** (art. 28 OClin, art. 19 ORH)



Questions principales à se poser (2)

- En cas de dispositif médical, la conformité CE détermine la catégorie de l'essai clinique en A ou C.
- La question « L'utilisation du dispositif médical s'écarte-t-elle du mode d'emploi » pourrait être précisée en « L'utilisation du dispositif médical pour l'indication proposée dans l'essai clinique ou une indication similaire est-elle médicalement admise/admissible ? »
- L'expérience et le jugement d'un radiologue ou d'un radio-oncologue peut parfois être utile et nécessaires.

Remarque:

Dans les cas où l'OFSP donne une prise de position à la CE ou à Swissmedic, ces derniers restent responsables des décisions rendues.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Installations médicales



Development, statistique en médecine

- Statistique actuelle
 - env. 20'000 installations X-ray
 - env. 7'800 hôpitaux, instituts et cabinets médicaux
 - env. 10 mio examens par année
- Computer tomographie (CT)
 - 136 CT en 1994 / 332 CT en 2018
 - Nouvelle technologie comme l'imagerie 3D
 - Traitement de tumeurs avec une grande précision
 - Dose moyenne par habitants due à l'exposition médicale (diagnostic) en Suisse:

+ 40% depuis 1998 (de 1.0 mSv à 1.4 mSv / an)





Installations médicales



Dentair



Mammographie



Rayons X



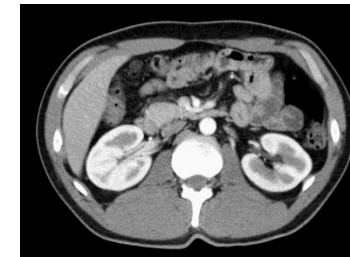
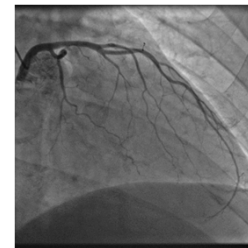
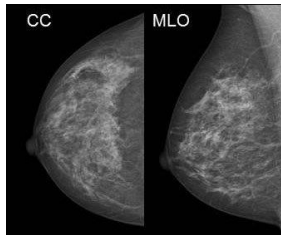
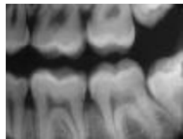
Fluoroscopie / radiologie
interventionnelle



CT (332)



Accélérateur (72)



Thérapie

- ~ 12'000 *Installations diagnostiques à rayons x dans le domaine dentaire*
- ~ 7'000 *Installations diagnostiques à rayons x dans le domaine de la médecine humaine*
- ~ 800 *Installations diagnostiques à rayons x dans le domaine de la médecine non-humaine (vétérinaire, médecine criminelle, forensic, etc.)*
- ~ 140 *Installations thérapeutiques*

~ 20'000 **Installations sur le territoire suisse**



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs



Sources radioactives scellées



Brachytherapy - Afterloader
Ir-192



Iodine Seeds
I-125,



OCLin – Documents supplémentaires à soumettre

- Détails sur les **aspects de radioprotection** et en particulier un **calcul ou une estimation de la dose efficace**, de la **dose aux organes** ou aux **tumeurs**
- Information sur les **autorisations requises** selon l'article 28 sur la loi sur la radioprotection (autorisation de manipulation de rayonnements ionisants et les responsabilités)





Dose efficace en mSv en diagnostique

Valeur de référence

Methode	Häufigkeit / Jahr	Effektive Dosis / Untersuchung	Entspricht der Anzahl der Anzahlnahmen
Diagnostische Radiologie (ohne CT)	Thorax, poumon	0.05 mSv	
	Kniegelenke	0.0008	0.016
	Lendenwirbelsäule	1.7	34
	Hüfte	1.1	22
	Total Diagnostische Radiologie (ohne CT)	6'000'000	0.2
CT	CT des poumons	5.4 mSv	
	Grosshirn	2.1	42
	Kopf - Sinus	0.5	10
	Total CT	780'000	7.9
Durchleuchtung	Schulter Arthrographie	0.1	2
	Oesophagus	1.1	22
	Miktionszystourethrographie	3.5	70
	Intravenöse Urographie	2.1	42
	Total Durchleuchtung	153'000	2.7
Koronographie	Coronographie	11.2 mSv	
	Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)	17	340
	Dilatation der unteren Extremitäten	0.9	18

Entre dose thérapeutique et dose pour un examen diagnostique facteur 100 - 1000, Soyez attentifs aux déclarations «low dose»

Röntgenuntersuchung	Oberfläche	Knochenmark	Gonaden Frau	Gonaden Mann	effektive Dosis
Schädel					
Dentaire 0.004 mSv					
Zahnstatus	1.8	0.59	0.0001	0.0001	0.004
OPT (Orthopantomogramm)	0.78	0.014	0.0002	0.0002	0.004
DVT (digit. Vol.-tomographie)		0.17			0.094
Wirbelsäule					
HWS ap	2.0	0.11	0.0001	0.0001	0.20
BWS ap	3.5	0.44	0.0014	0.0024	0.50
BWS lat	5.5				0.80
LWS ap	5.5	1.8	0.78	0.008	0.70
LWS lat	12.	1.8	0.78	0.008	1.5
Beckenübersicht ap	5.1	0.29	2.4	4.5	1.8
Iliosakralgelenk bds	4.5				1.2
Obere Extremitäten					
Hand dv/schräg	0.40				0.001
Unterarm ap	0.30				0.010
Ellbogen ap	0.30	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.013
Oberarm ap	0.65				0.006
Schulter ap	0.45				0.060
Untere Extremitäten					
Fuss dp/schräg	0.35				0.001
Unterschenkel ap	0.35				0.002
Knie ap	0.50	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.015
Oberschenkel ap	0.60				0.010
Hüfte ap	8.6				1.2
Übrige Nativdiagnostik					
Thorax stehend pa	0.20	0.005	0.0005	0.0002	0.040
Thorax stehend lat	0.30				0.060
Sternum lat	5.5				0.20
Mammographie 0.11 mSv					
Mammographie	4.1	0.04	0.0001	-	0.11
CT-Untersuchung					
Schädel CT	60.	5.6			2.0
Thorax CT (Hodenkapsel)	9.0	4.4	0.10		6.2
Abdomen CT (Hodenkapsel)	12.	8.6	16.7	4.5*	11.



OCLin - Evaluation des aspects de radioprotection par les autorités

- Vérification de la dose estimée
- Si les participants à la recherche n'ont pas de bénéfice direct, vérification du respect des contraintes de dose
- Respect de la réglementation en matière de radioprotection général
- Présence d'une autorisation de l'OFSP pour l'utilisation de l'installation (par exemple CT) ou la manipulation de sources radioactives





Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Radiopharmaceutiques et autres sources radioactives



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Produits radiopharmaceutiques

- **Radiodiagnostiques**
- **Radiothérapeutiques**
- **Radiotraceurs**



Essais cliniques avec produits radiopharmaceutiques

Catégorisation selon l'art. 19, Oclin

L'efficacité du produit thérapeutique est au cœur du critère d'évaluation principal de l'étude. La limite des 5 mSv n'intervient pas.

La responsabilité du contrôle des aspects de radioprotection dépend de la catégorie de risque

Catégorie risque	Critères	Autorités
A	Homologué et utilisation conforme	<u>CE</u>
B	utilisation non conforme	CE, <u>SM</u>
C	non homologué	CE, SM, <u>OFSP</u>

Lorsque le risque est de catégorie C, l'OFSP examine également la partie radioprotection/radiopharmaceutique dans le dossier de qualité.



Recherches avec de sources de rayonnement, accompagnement, Oclin Art. 28 ou ORH Art. 19

Le produit radiopharmaceutique ne fait pas l'objet de l'étude mais est un « outil » d'analyse, d'accompagnement.

<u>Critère 1</u>	<u>Critère 2</u>	<u>Critère 3</u>	<u>Autorités</u>
Radiopharmaceutiques	Utilisation conforme	<u>ou</u> < 5 mSv	<u>CE</u>
Radiopharmaceutiques	Utilisation non conforme	<u>et</u> > 5 mSv	} <u>CE, OFSP</u>
Sources radioactives	pas homologuée	<u>et</u> > 5 mSv	

- CE est uniquement responsable lorsque la dose est < 5 mSv
- «pas homologuée» et < 5 mSv: contrôle de la qualité importante, mais uniquement la commission d'éthique incluse.



Art. 28 Procédure applicable aux examens de sources de rayonnement

² L'investigateur fournit **de plus à l'OFSP** les documents de la demande requis au sens de l'annexe 3, et il en avise parallèlement la commission d'éthique lorsque la **dose efficace est supérieure à 5 mSv** par personne et par an, compte tenu du facteur d'incertitude, et:

- a. qu'un produit radiopharmaceutique non autorisé en Suisse est utilisé
- b. qu'un produit radiopharmaceutique autorisé en Suisse est utilisé et qu'il ne s'agit pas d'un examen de routine de médecine nucléaire, ou
- c. qu'une autre source radioactive est utilisée.

Les applications radiologiques et tomodensitométriques (CT) ne sont pas couvertes par les points a - c et ne doivent donc pas être examinées par l'OFSP (même si la dose efficace > 5 mSv)

Toutefois, les appareils doivent porter le marquage CE et les applications doivent être conformes aux exigences CE.



Documents supplémentaires requis, annexe 3 Oclin

Documents supplémentaires requis pour les essais cliniques comportant des examens à l'aide de sources de rayonnement et nécessitant un avis de l'OFSP selon l'art. 28, al. 2

1. Données relatives aux propriétés radiopharmaceutiques, notamment la **pharmacocinétique, la qualité, la stabilité, la pureté radiochimique et la pureté radionucléidique**
2. pour les produits radiopharmaceutiques autorisés, **l'information professionnelle**;
3. pour les produits radiopharmaceutiques **non autorisés**, les données sur le **procédé de fabrication et le contrôle de la qualité du produit**, le nom des personnes **responsables** et des informations sur leurs **qualifications professionnelles**;
4. le nom des personnes **responsables de l'utilisation** du produit radiopharmaceutique sur l'être humain et des informations sur leurs qualifications professionnelles;
5. **les données selon le formulaire de l'OFSP** pour les essais cliniques de produits radiopharmaceutiques ou de substances radiomarquées³.

Dans ORH: annexe 2, contenu indentique



Points à retenir sur l'estimation de la dose

Lors d'une irradiation interne par des sources non scellées (radiopharmaceutiques). l'estimation de la dose peut être **assez complexe**

Le **métabolisme de la molécule** influence significativement la dose efficace et la dose aux organes critiques (rein, foie, moelle osseuse...)

Pour un même radionucléide et une même activité (mais avec des radiopharmaceutiques différents), la dose efficace peut varier **considérablement**

Dans le cas de nouvelles substances (première utilisation sur l'homme), la dose efficace ne peut être estimée qu'avec un **facteur d'incertitude élevé** (généralement supérieur à 2)



Estimation de la dose, produits homologués (information professionnelle)

Exposition aux rayonnements

Les données de dosimétrie proviennent des publications de l'ICRP 128.

Dose absorbée / activité du merbatiide marqué au technétium [^{99m} Tc] administrée (μGy/MBq)					
	(Fonction rénale normale)				
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0,39	0,51	0,82	1,2	2,5
Paroi vésicale	110	140	170	180	320
Surface osseuse	1,3	1,6	2,1	2,4	4,3
Cerveau	0,10	0,13	0,22	0,35	0,61
Glandes mammaires	0,10	0,14	0,24	0,39	0,82
Vésicule biliaire	0,57	0,87	2,0	1,7	2,8
Peau	0,46	0,57	0,83	0,97	1,8
Rate	0,36	0,49	0,79	1,2	2,3
Testicules	3,7	5,3	8,1	8,7	16
Thymus	0,13	0,18	0,28	0,44	0,82
Glande thyroïde	0,13	0,16	0,27	0,44	0,82
Utérus	12	14	19	19	31
Autres tissus	1,3	1,6	2,1	2,2	3,6
Dose efficace / activité administrée (μSv/ MBq)	7,0	9,0	12	12	22

La dose efficace est de 1,4 mSv chez l'adulte dont la fonction rénale est normale et après administration intraveineuse de 200 MBq (dose maximale). Dans ce cas, la dose absorbée par l'organe cible (rein) est de 0,68 mGy, celle absorbée par l'organe critique (paroi vésicale) est de 22 mGy.



Remarques

- Comment interpréter la contrainte de dose de 5 mSv si l'irradiation est locale et non globale (corps entier)?
- La contrainte de dose de 5 mSv est une dose efficace qui s'applique que l'irradiation soit locale ou « globale ».
- Pour calculer la dose efficace, on considère la dose équivalente H_T reçue par un organe ou un tissu, à partir de laquelle on calcule la dose efficace E qui est la somme des doses équivalentes pondérées par les facteurs w_T dans tous les tissus et organes:

$$E = \sum_T w_T H_T$$

- Les facteurs de pondération sont donnés dans l'ORaP. Exemples:

Organe ou tissu	Facteur de pondération w_T
Moelle osseuse (rouge)	0,12
Gonades	0,08
Vessie	0,04
...	...



kofam

Koordinationsstelle Forschung am Menschen

Research on humans

Applications & procedure

SNCTP Po

Procedure for research projects involving radiation sources or therapeutic capable of emitting ionising radiation

Depending on the research plan, there are specific rules governing the execution of research projects involving radiation sources or emitting ionising radiation.

Different procedures depending on the type of research project

Depending on the type of research project, the therapeutic product to be investigated, accompanying inquiries, different rules apply to the submission of applications and processes. The requirements applicable to a specific research project can be found under the following filters.

Does the research project involve a clinical trial?

Yes

Is the study investigating a therapeutic product capable of emitting ionising radiation?

Yes

Is the therapeutic product a medicinal product or a medical device?

What category does the clinical trial involving medical devices fall into?

Clinical trials

Clinical trials including investigations with ionising radiation

Untersuchungen mit Strahlungsquellen



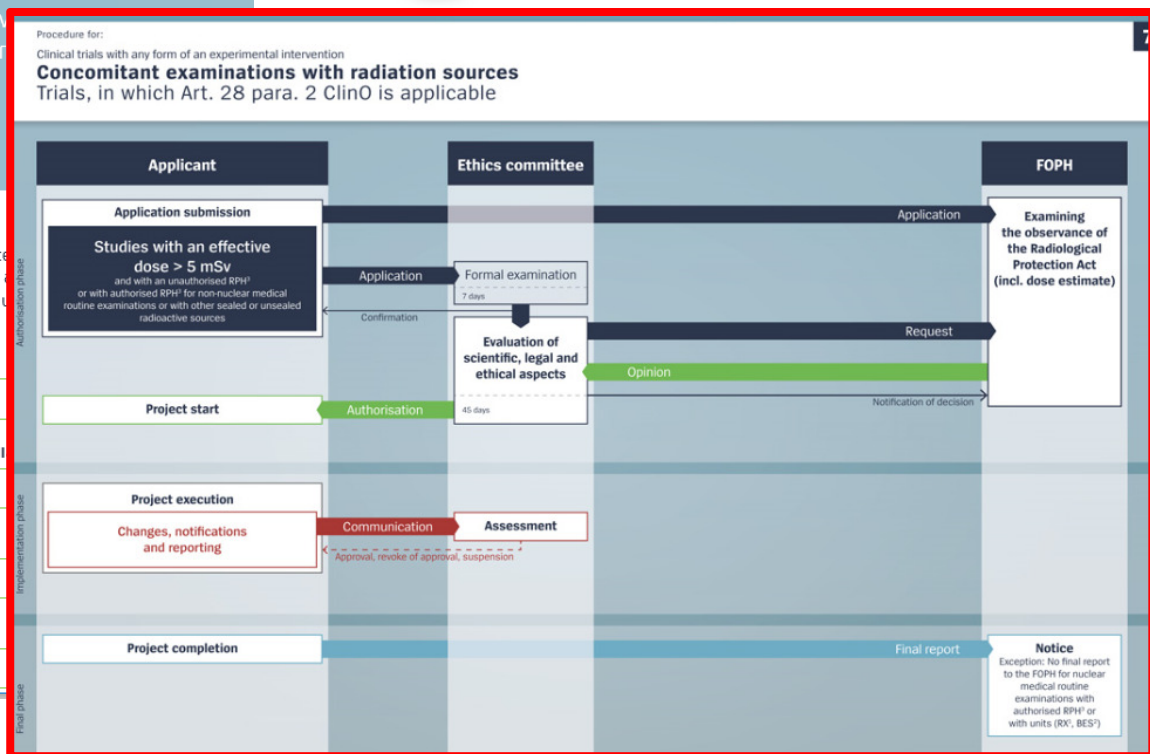
radiatioClinical trials on medical devices emitting ionising radiation

Medizinprodukt



Clinical trials on medicinal products emitting ionising radiation

Arzneimittel





kofam
Koordinationsstelle Forschung am Menschen

Research on humans Applications & procedure SNCTP Po

Procedure for research projects involving radiation sources or therapeutic capable of emitting ionising radiation

Depending on the research plan, there are specific rules governing the approval p execution of research projects involving radiation sources or therapeutic products emitting ionising radiation.

Different procedures depending on the type of research project

Depending on the type of research project, the therapeutic product to be investigated and/or the accompanying inquiries, different rules apply to the submission of applications and approval processes. The requirements applicable to a specific research project can be found using the following filters.

Does the research project involve a clinical trial?

Yes

Is the study investigating a therapeutic product capable of emitting ionising radiation?

Yes

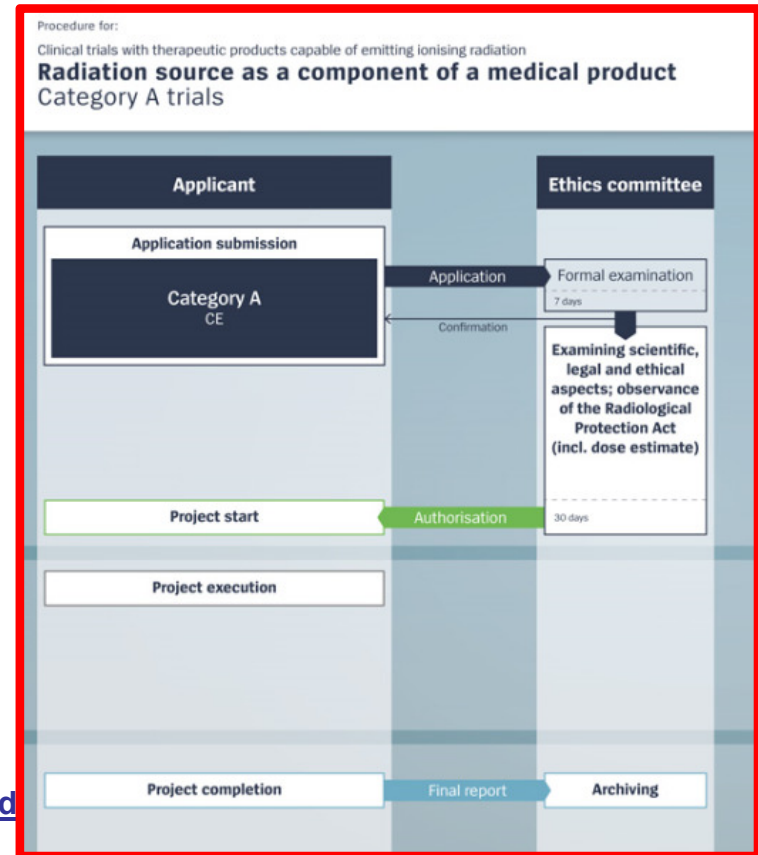
Is the therapeutic product a medicinal product or a medical device?

Medical device

What category does the clinical trial involving medical devices fall into?

Medicinal device with CE certification (Category A)

Clinical trials





kofam

Koordinationsstelle Forschung am Menschen

Research on humans

Applications & procedure

SNCTP Po

Procedure for research projects involving radiation sources or therapeutic capable of emitting ionising radiation

Depending on the research plan, there are specific rules for the execution of research projects involving radiation sources or therapeutic capable of emitting ionising radiation.

Different procedures depending on the type of research project
Depending on the type of research project, the therapeutic product accompanying inquiries, different rules apply to the submission of applications and the processes. The requirements applicable to a specific research project are determined by the following filters.

Does the research project involve a clinical trial?

Yes

Is the study investigating a therapeutic product capable of emitting ionising radiation?

Yes

Is the therapeutic product a medicinal product or a medical device?

What category does the clinical trial involving medical devices fall into?

Clinical trials

Clinical trials including investigations with ionising radiation

Untersuchungen mit Strahlungsquellen



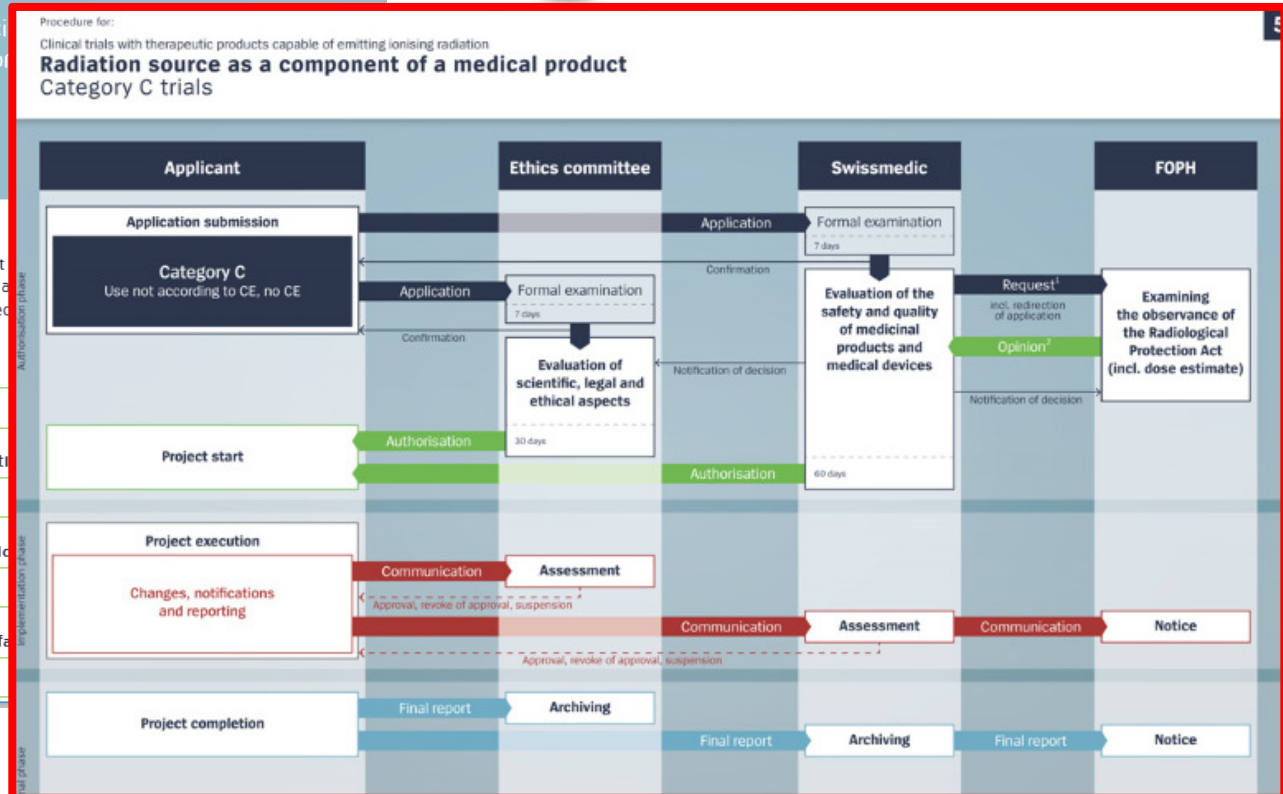
radiatioClinical trials on medical devices emitting ionising radiation

Medizinprodukt



Clinical trials on medicinal products emitting ionising radiation

Arzneimittel





Documents supplémentaires requis, annexes, Oclin ORH

5 Documents supplémentaires requis pour les essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants

5.1 Données sur **les aspects essentiels de la radioprotection**, en particulier un calcul ou une estimation de la **dose efficace**, des **doses délivrées aux organes** et des **éventuelles doses tumorales**;

5.2 **les autorisations nécessaires** en vertu de l'art. 28 de la loi du 22 mars 1991 sur la radioprotection;


5.3 pour les produits thérapeutiques qui contiennent des sources radioactives:

- a. les données relatives **aux propriétés radiopharmaceutiques**, notamment la **pharmacocinétique**, la **qualité**, la **stabilité**, la **pureté radiochimique** et l'**unité d'activité du radionucléide**,
- b. pour les produits radiopharmaceutiques **autorisés**, l'**information professionnelle**,
- c. pour les produits radiopharmaceutiques **non autorisés**, les données sur le **procédé de fabrication** et le **contrôle de la qualité du produit**, le nom **des personnes responsables** et des informations sur leurs **qualifications professionnelles**,
- d. les noms des **personnes responsables de l'utilisation** du produit radiopharmaceutique sur l'être humain et des informations sur leurs **qualifications professionnelles**,
- e. les **données selon le formulaire de l'OFSP** pour les essais cliniques de produits radiopharmaceutiques ou de substances radiomarquées.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction protection des consommateurs

FORMULAIRE DE DEMANDE
pour des **études cliniques**
faisant intervenir des
PRODUITS PHARMACEUTIQUES
ou des
SUBSTANCES MARQUÉES
RADIOACTIVEMENT

Loi sur la radioprotection (LRaP, SR 814.50) du 22 mars 1991
Ordonnance sur la radioprotection (ORaP, SR 814.501) du 26 avril 2017
Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain
(OClin, SR 810.305) du 20 septembre 2013

A envoyer à : Office fédéral de la santé publique
 Division Radioprotection
 Section Installations de recherche et médecine nucléaire
 3003 Bern

Le formulaire de demande doit comprendre l'ensemble des informations essentielles sans que le recours à d'autres documents du dossier soit nécessaire. Les références à des documents annexés ne sont autorisées que pour fournir des informations complémentaires. En cas de besoin, des pages supplémentaires peuvent être ajoutées aux différents points du formulaire.

1. ADRESSE DU REQUERANT

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/bewilligungen-aufsicht-im-strahlenschutz/informationen-zu-klinischen-studien.html>



Autorisation de mise sur le marché et exception

Art. 9 Autorisation de mise sur le marché

¹ Les médicaments prêts à l'emploi et les médicaments à usage vétérinaire destinés à la fabrication d'aliments médicamenteux (prémélanges pour aliments médicamenteux) doivent avoir été autorisés par l'institut Swissmedic pour pouvoir être mis sur le marché.

² Sont dispensés de l'autorisation:

a. les médicaments qui sont fabriqués en application d'une ordonnance médicale dans une officine publique ou une pharmacie d'hôpital et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminés ou à un animal ou à un cheptel déterminé (**formule magistrale**); sur la base de cette ordonnance, le médicament peut être fabriqué *ad hoc* ou par lot dans l'officine publique ou la pharmacie d'hôpital mais ne peut être remis que sur ordonnance médicale;

b. les médicaments qui sont fabriqués *ad hoc* ou par lot dans une pharmacie publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie de préparations spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharma-copée ou d'un formularium reconnu par l'institut, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (**formule officinale**);



Nouvelles possibilités de mise sur la marché LPTh

Art. 9a Autorisation à durée limitée

¹ Au terme d'une **procédure simplifiée** visée à l'art. 14, al. 1, l'institut peut accorder une **autorisation à durée limitée** pour les médicaments

- a. agissant contre les maladies susceptibles d'entraîner la mort ou une invalidité;
- b. si cette mesure est compatible avec la protection de la santé;
- c. si un grand bénéfice thérapeutique est escompté, et
- d. s'il n'existe pas de médicament de substitution et équivalent autorisé en Suisse.

² L'institut détermine les preuves à apporter pour évaluer les demandes soumises en vertu de l'al. 1.



Nouvelles possibilités de mise sur la marché LPTh

Art. 9b Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments et de mise sur le marché limitée

¹ L'institut peut autoriser, pour une durée limitée, l'administration de médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. d, en dehors d'essais cliniques, à des personnes ou à des cercles de personnes déterminés.

² En cas de rupture d'approvisionnement temporaire d'un médicament autorisé en Suisse, il peut également autoriser, pour une durée ou pour une quantité limitées, la mise sur le marché d'un médicament identique:

- a. si le médicament est autorisé dans un pays disposant d'un système de contrôle comparable, et
- b. s'il n'existe pas de médicament très proche autorisé et disponible en Suisse.



Remarques sur les projets de recherche

- Comment faut-il classer les projets? Les possibilités
 - (1) essai de dispositif médical
 - (2) essai de médicament (quand un radiotraceur est impliqué)
 - (3) autre essai clinique
- La classification « autre essai clinique » est par définition impossible quand l'utilisation de rayonnements ionisants est au cœur de l'essai clinique : chap. 4 OClin « Autres essais cliniques », art. 60 :« Le présent chapitre est applicable aux essais cliniques qui ne sont ni des essais cliniques de produits thérapeutiques [...] »)
- Dans le cas d'étude combinant une partie radiothérapie externe et une partie imagerie non homologuées, les autorités prévues par les ordonnances pour chaque partie (thérapeutiques, diagnostiques) devraient être impliquées. La classification (A, B, C) doit être faite avec un grand soin et devrait être correspondre à la partie impliquant la classe la plus « élevée ».



Directives OFSP

R-06-04

Niveaux de référence diagnostiques (NRD) en radiologie par projection

R-06-05

Niveaux de référence diagnostiques (NRD) en radiologie interventionnelle

R-06-06

Niveaux de référence (NRD) diagnostiques en tomодensitométrie

NRD Médecine nucléaire

Niveaux de référence diagnostiques pour les examens de médecine nucléaire

L-08-02

Estimation de l'exposition au rayonnement

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/bewilligungen-aufsicht-im-strahlenschutz/wegleitungen.html>



Exemple 1:

Trial with a new therapeutic drug (not radioactive), not authorised, including 2 PET-CT examinations (radiopharmaceutical product not authorised, CT CE-conform)

▪ Clinical trial (yes Oclin / no ORH)	<u>yes</u>	no	
▪ Category	A	B	<u>C (for therapeutic drug)</u>
▪ Authority for radiation protection aspects	Ethics commission	Swissmedic	<u>FOPH</u>
▪ Request sent directly to FOPH	<u>yes</u>	no	
▪ Position of FOPH communicated to the ethics commission	<u>yes</u>	no	
▪ Position of FOPH communicated to Swissmedic	yes	<u>no</u>	

Reference: Oclin, Article 28, Annex 3, par. 5 et 6, examination involving radiation sources > 5 mSv



Exemple 2:

Trial with a **new therapeutic drug (not radioactive), not authorised**, including a monitoring in a cardiology room (scopy with ***insertion of a catheter***) and using a **radiological medical device (CE-conform)**.

▪ Clinical trial (yes OClín / no ORH)	<u>yes</u>	no		
▪ Category	A	B	<u>C</u>	
▪ Control radiation protection aspects	<u>Ethics commission</u>		Swissmedic	FOPH
▪ Request sent directly to FOPH	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to the ethics commission	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to Swissmedic	yes	<u>no</u>		

Reference: Oclin, Article 25, Annex 3, par. 5, examination involving radiation sources, medical device CE-conform



Exemple 3:

Study of a new indication for a **registered radiopharmaceutical**

▪ Clinical trial (yes Oclin / no ORH)	<u>yes</u>	no		
▪ Category	A	<u>B</u>	C	
▪ Control radiation protection aspects	Ethics commission		<u>Swissmedic</u>	FOPH
▪ Request sent directly to FOPH	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to the ethics commission	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to Swissmedic	yes	<u>no</u>		

Reference: Oclin, Article 36, Annex 4, par. 5, clinical trial with a medical product belonging to category B



Exemple 4:

Evaluation of the mood of persons through 3 cranial **CT** examinations (**6 mSv**) with contrast agents

▪ Clinical trial (yes OCLin / no ORH)	yes	<u>no</u>		
▪ Category	A	<u>B</u>		
▪ Control radiation protection aspects	<u>Ethics commission</u>		Swissmedic	FOPH
▪ Request sent directly to FOPH	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to the ethics commission	yes	<u>no</u>		
▪ Position of FOPH communicated to Swissmedic	yes	<u>no</u>		

Reference: ORH, Article 15, Annex 2, par. 2, research project including examinations with a medical device emitting ionising radiations > 5 mSV, but being a X-rays device.



Exemple 5:

Evaluation of the mood of persons through **2 PET-CT examinations** (12 mSv, **radiopharmaceutical product not authorised** and **CT CE-conform**)

▪ Clinical trial (yes Oclin / no ORH)	yes	<u>no</u>	
▪ Category	A	<u>B</u>	
▪ Control radiation protection aspects	Ethics commission	Swissmedic	<u>FOPH</u>
▪ Request sent directly to FOPH	<u>yes</u>	no	
▪ Position of FOPH communicated to the ethics commission	<u>yes</u>	no	
▪ Position of FOPH communicated to Swissmedic	yes	<u>no</u>	

Reference: ORH, Article 19, Annex 2, par. 2 and 3, research project including examinations with a medical device emitting ionising radiations > 5 mSV and an unsealed radioactive source.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Personnes de contact à l'OFSP

Nicolas Stritt, Dr. phil. nat.
Chef de section

Section
Installations de recherche et médecine
nucléaire

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des
consommateurs
Division Radioprotection
3003 Berne

Tel. 058 464 05 88
nicolas.stritt@bag.admin.ch

Rolf Hesselmann
Collaborateur scientifique

Section
Installations de recherche et médecine
nucléaire

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des
consommateurs
Division Radioprotection
3003 Berne

Tel. 058 462 96 10
rolf.hesselmann@bag.admin.ch

Barbara Ott
Collaboratrice scientifique

Section
Radiodiagnostic et thérapie

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des
consommateurs
Division Radioprotection
3003 Berne

Tel. 058 462 95 72
barbara.ott@bag.admin.ch



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Questions



Merci de votre attention