



Implementation of quality management system in healthcare institution for the production of radiopharmaceuticals and nuclear medicine practice

Maja Chochevska

University Institute of Positron Emission Tomography, Skopje, North Macedonia



11th Balkan Congress of Nuclear Medicine
May 30 to June 02, 2024



What is a Quality Management System (QMS)?

A QMS is a documented set of procedures and processes that help organization to meet customer needs and expectations by ensuring the effective achievement of organizational objectives.

POTENTIAL BENEFITS

01

Products and services that meet customer and applicable regulatory requirements

Facilitating opportunities to enhance customer satisfaction

02

03

Addressing risks and opportunities associated with its context and objectives

The ability to demonstrate conformity to specified quality management system requirements

04

Quality management principles



The implementation of a quality management system is both a science and an art...

What make complexity for defining QMS in healthcare institution for the production of radiopharmaceuticals and nuclear medicine practice?



GMP

**ISO
9001:2015**

QUANUM

ISO 9001 and GMP are Quality Management Systems widely used in the manufacturing industry, but they have some key differences.

**GMP is a set of Good Manufacturing Practices -
Mandatory**

Applicability: applies exclusively to the pharmaceutical, medical devices, cosmetics, and food industries, where product safety and efficacy are essential

Focus: on manufacturing to ensure the safety, identity, strength, quality, and purity of pharmaceuticals and food

Documentation: particularly stringent, given the critical nature of pharmaceuticals

Quality Control Unit: require establishing a quality control unit responsible for product approval and rejection

**ISO 9001 is a quality management system standard -
Voluntary**

Applicability: applies to all organizations, including manufacturing, services, healthcare

Focus: strong customer focus – meeting customer requirements, exceeding customer expectations, and improving customer satisfaction

Documentation: require documentation

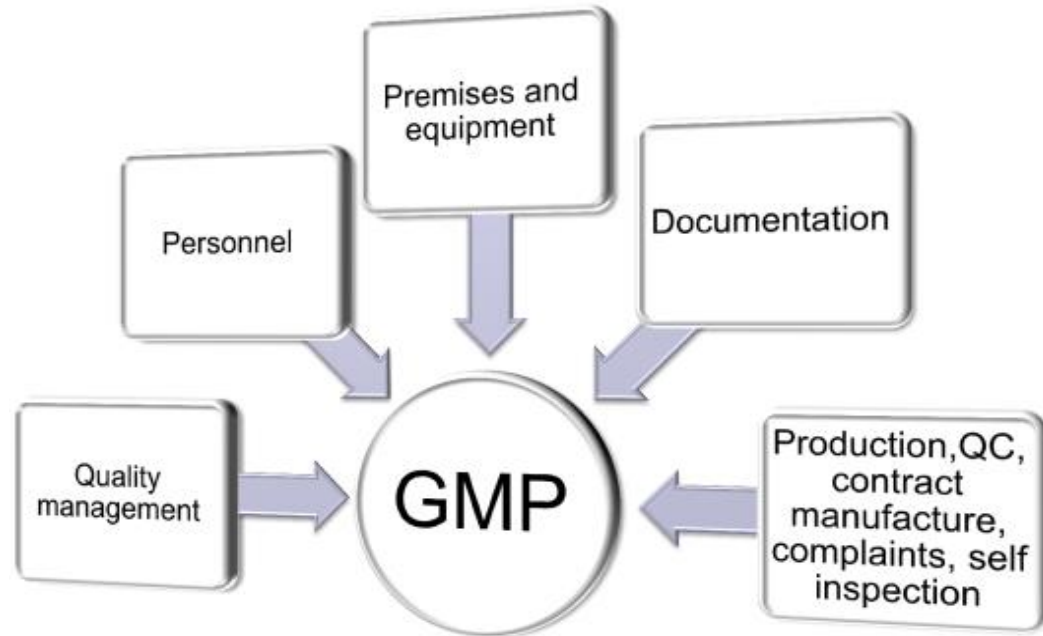
Quality Control Unit: does not explicitly prescribe the creation of a quality control unit. Instead, encourages organizations to define roles and responsibilities in quality management.

What are the similarities between ISO 9001 and GMP?

Consistent quality and operational excellence, process optimization and documented procedures, advocate a process-oriented approach, requiring ongoing evaluation for enhanced quality outcomes.

Regulatory adherence meeting customer needs and complying with industry regulations for sustained quality assurance.

GMP for radiopharmaceutical products



Personnel

- Production of radiopharmaceuticals depends on people! Sufficient number and qualification of people
- Clear roles and responsibilities (QC, QA, PRD, QP)
- Training

GMP Documentation

„Do what is written, write what is done“
„If it is not documented, it didn't happen“

Premises and equipment

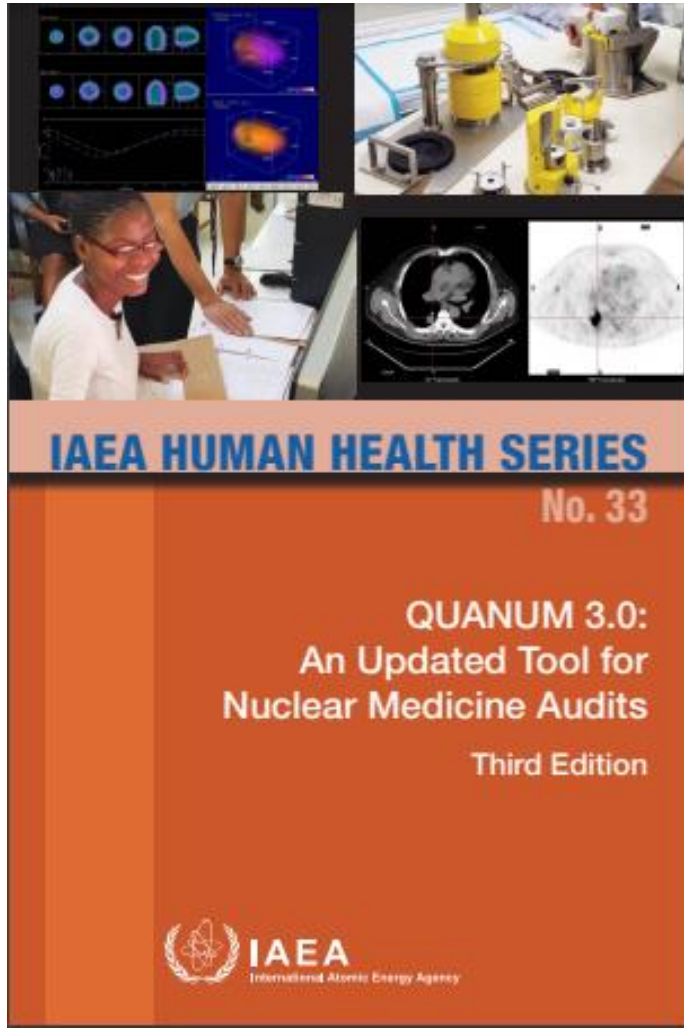
- Production - Protect product against environment (chemical and microbiological contamination)
- Sterile solutions for IV injection (sterile filtration and dispensing, air quality - particle counter, settle plate, contact plate, active air sampling, continuous monitoring in grade A)
- Pressure cascades
GMP: highest pressure in production zone to protect product against environment
Radioprotection: lowest pressure in production zone to prevent spreading of airborne contamination
- Qualification (IQ, OQ, PQ)
- Calibration (all measuring devices against primary standards)

Production (hot-cell, LAF unit)
Quality control (Small batch - one vial)
Reference and Retention samples
Self inspection

QUANUM requirements

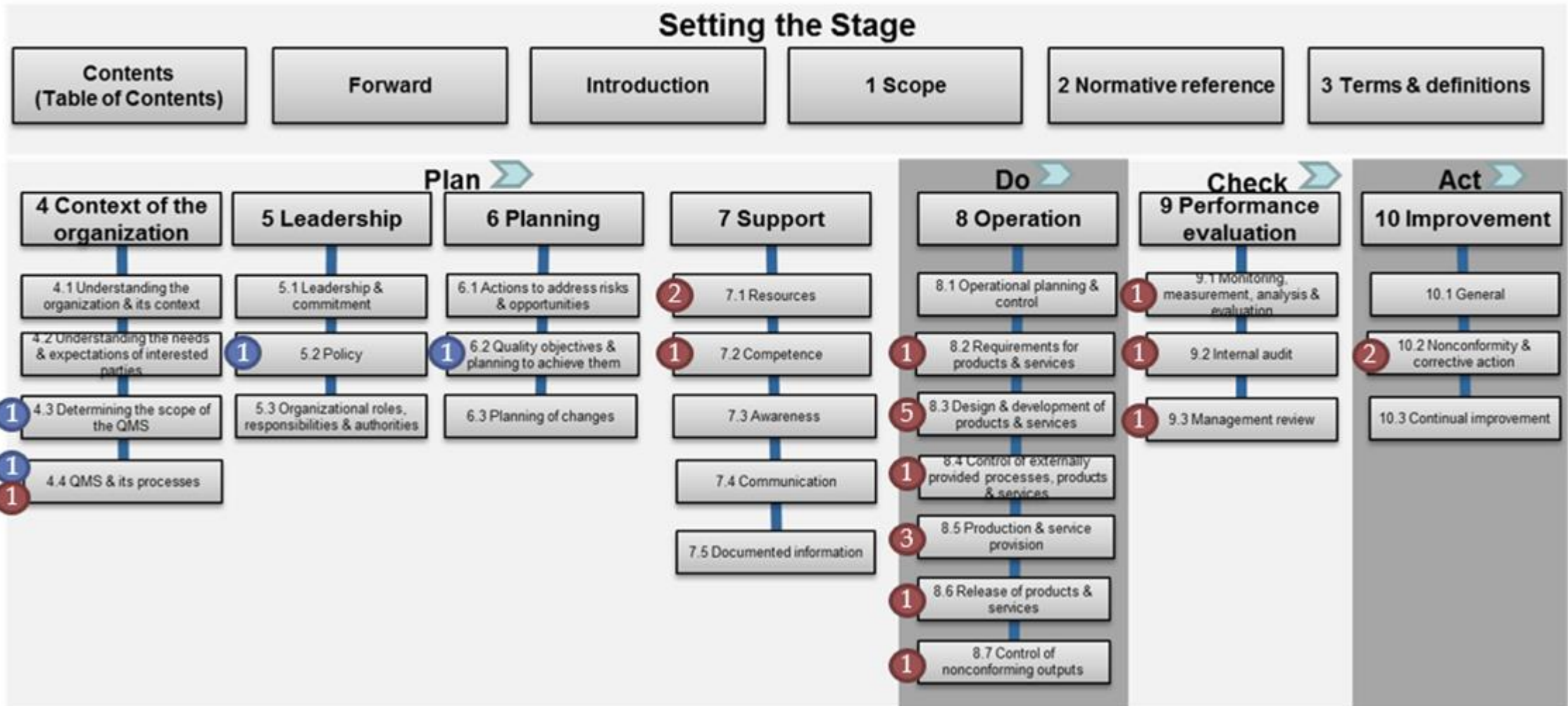
The **Quality Management Audits in Nuclear Medicine** programme considers the diversity of nuclear medicine practices around the world and covers multidisciplinary contributions, clinical applications, technical aspects, radiochemistry, radiopharmacy, medical physics and radiation safety.

- **CONSIDERATIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF A QUALITY SYSTEM IN NUCLEAR MEDICINE** (Leadership and management, QMS in nuclear medicine, Objective of the audit and audit team, Continuing improvement and the role of quality audits, Checklist limitations)
- **AUDIT REVIEW STRUCTURE** (Establishing the audit plan, Preparation for the quantum audit, responsibilities of the team)
- **GUIDE TO THE AUDIT CHECKLISTS** (Radiation regulations and safety, Patient radiation protection, Evaluation and assurance of quality system, QC of equipment, Computer system and data handling, Diagnostic clinical services, Assessment of diagnostic procedures, Radionuclide therapy and Radiopharmacy)



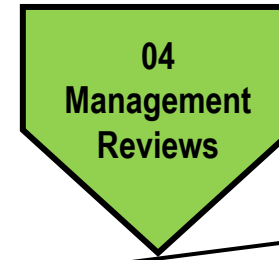
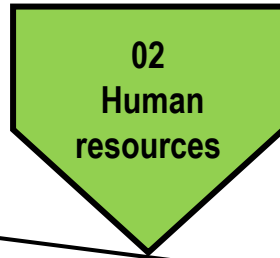
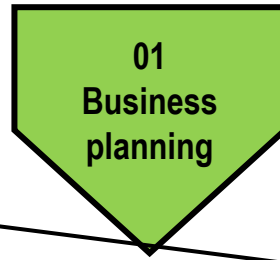
ISO 9001 requirements

= required DOCUMENT
= required RECORD

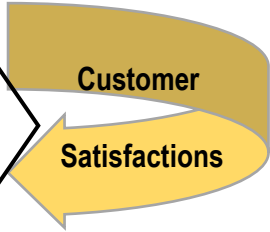
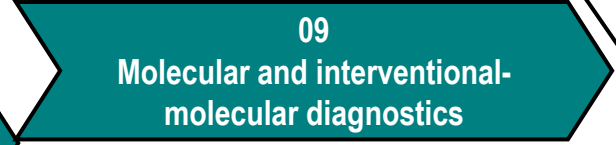
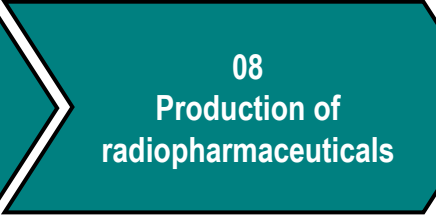
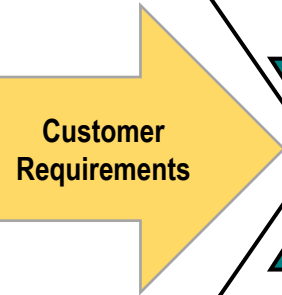


**Integrative Approach in
Implementing of Quality
Management System**

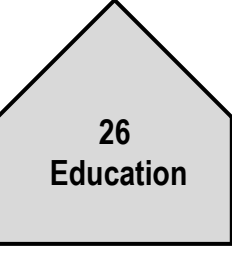
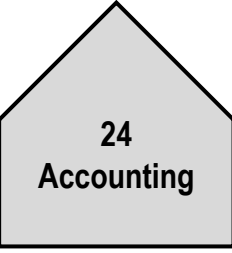
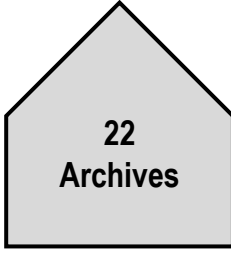
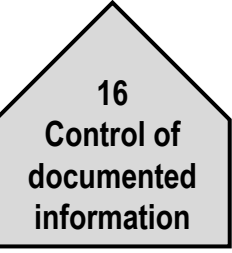
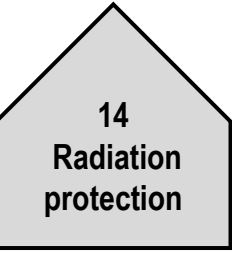
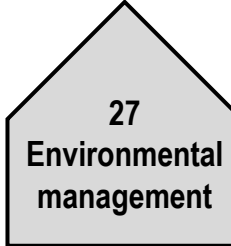
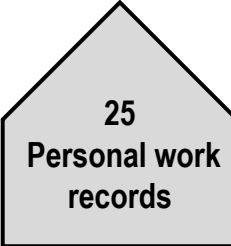
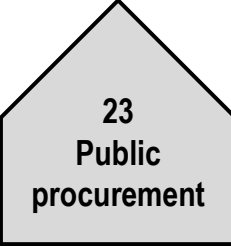
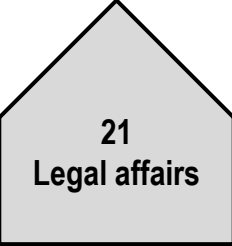
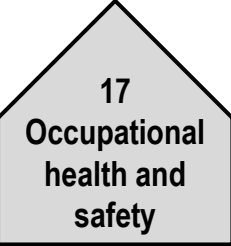
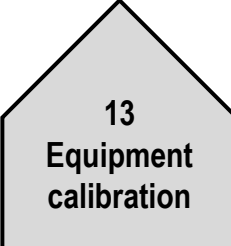
Management process



Core (main) process

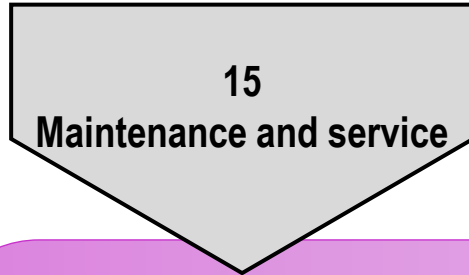


Support process

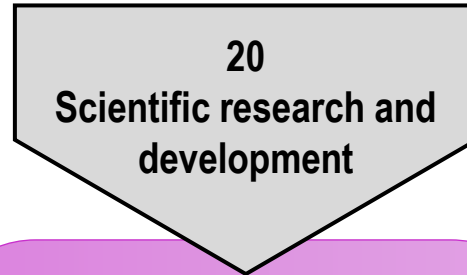
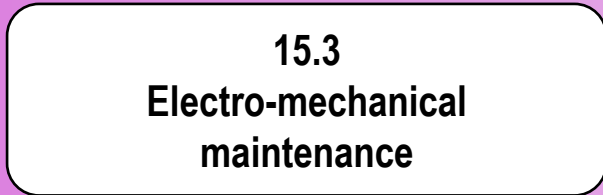
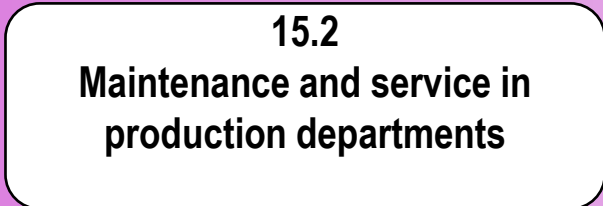
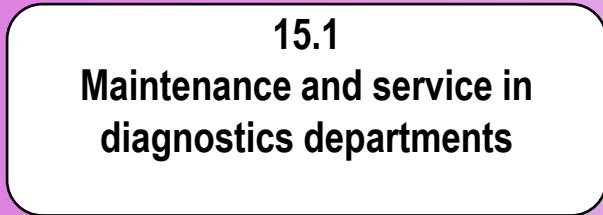


Overall Process Sequence & Interaction in PHI UI PET

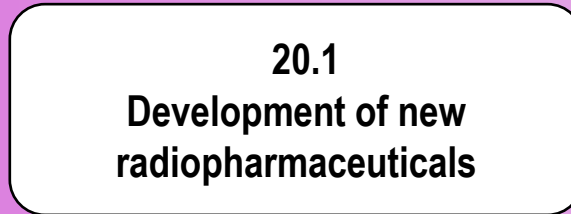
Overall Process Sequence & Interaction in PHI UI PET



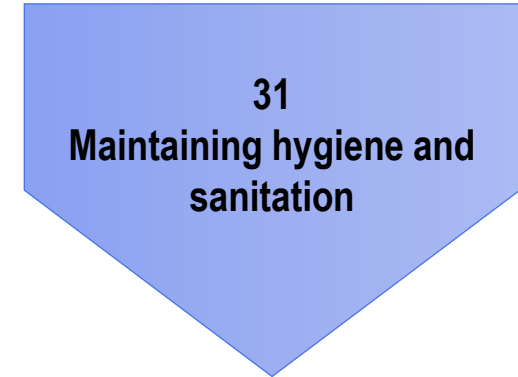
Sub-processes



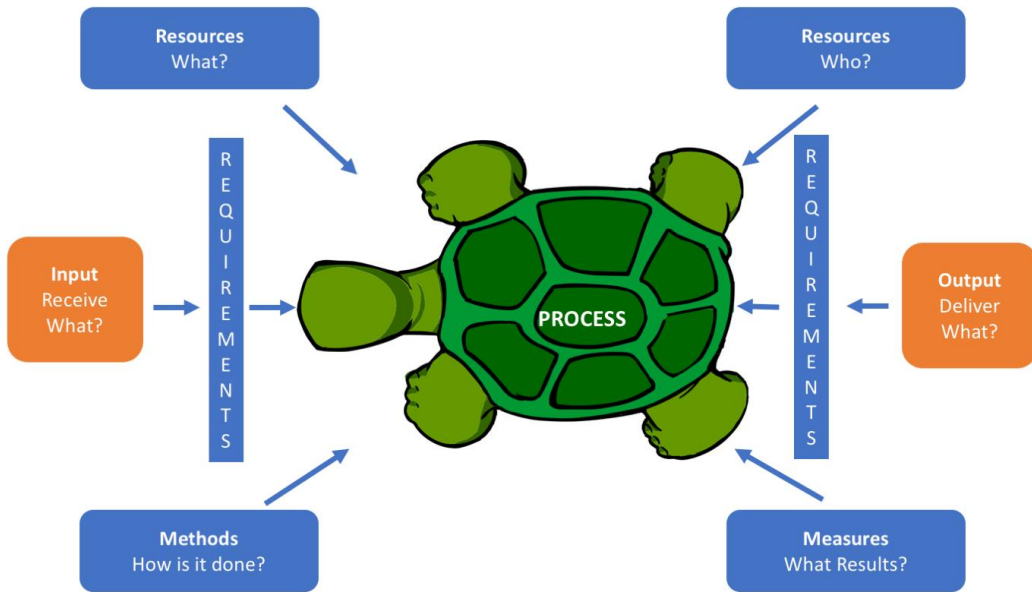
Sub-processes



Outsourcing process



PROCESS FLOWCHARTS in PHI UI PET



WHAT: Resources - Equipment and Materials

WHO: Proces owner/s

WHO: Personnel and competencies

KEY INPUTS:What do we received

Process name

KEY OUTPUTS:What do we deliver

HOW: Work contents/Process operations

Main Risk & Opportunities

HOW many: Performance indicators

Examples of PROCESS FLOWCHARTS

WHAT: Resources - Equipment and Materials

Patient data
Reception desk with working positions
Fixed and Mobile Networks
Integrated computers
Hospital patient lockers
Administrative Office Lockers
Archives & Record Storage

KEY INPUTS:What do we received

Procedure for scheduling patients
Patients data from MojTermin and private patients data
Integrated patient history software (electronic patient record)
Relevant medical history for patient
Daily list for calculation of individual dose of patients

HOW: Work contents/Process operations

Coordination of MOJ TEPMIH list and scheduling a patients
Scheduling and organising of private patients
Activities according to the procedure for scheduling patients (Collection of patients medical documentation, Organization of the work process, Telephone communication to take patient's anamnesis and patient safety tips prior to the exam, Telephone information to patients about preparation required before arriving and what to expect on the day
Coordination with activities from the procedure for receiving and issuing orders from process 06

WHO: Proces owner/s

Stefania Efremova
Tatjana Nikolovska

05 Patient scheduling

Main Risk & Opportunities

Appointment cancellation by a patient
Cancellation of examination due to technical aspect/cyclotron failure, PET/CT failure/critical patient conditions
Risk of MojTermin system crash

WHO: Personnel and competencies

Director
Administrator of the Electronic Health Administration (MojTermin)
Medical Physicists (Process 06 Owners)
Medical Nurses
Doctor specialist in nuclear medicine
Doctor specialist radiologist
Clinics - Associates

KEY OUTPUTS:What do we deliver

Patient history record
Daily list for calculation of individual dose of patients - to next process 06
Daily order and delivery of doses - to ext process 06
Individual patient dose list (defined dose) - to next process 06
Patient list for entrance and security staff
Patient record
Statement of consent for medical intervention with PET/CT - up to process 09

HOW many: Performance indicators

Untimely preparing and sending of daily list for calculation of individual dose of patients - to process 06
Number of daily order changes and dose delivery

WHAT: Resources - Equipment and Materials

Cyclotron with additional equipment and accessories
Enriched water or other target material
Consumables, Gases
Dose calibrators
Instaled delivery line from the cyclotron to a hot cell
Portable equivalent dose-measuring device
Other technical resources

KEY INPUTS:What do we received

Radioisotope production plan
Procedure on gowning for staff working manufacturing
Record of ambient conditions
Records of daily production facility inspection and amount of enriched water
Procedure for the production of radioisotope and all process work instructions documents

HOW: Work contents/Process operations

Safe operation of cyclotron, target stations, the target transfer system and subsystems in the isotope production facilities, according to the procedure production of radioisotopes and other work instructions documents
Troubleshooting, maintenance and repairs of cyclotron systems and related equipment.
Performing safety related functions.
Documentation as it relates to the operation of the isotope production facility.
Improving the reliability and performance of equipment.

WHO: Proces owner/s

Marina Zdravcska Kochovska
Zlatko Filipovski

07 Production of radioisotopes

Main Risk & Opportunities

Human error or failure: delivery in wrong line, human error in inspection, not performed daily check of systems before starting irradiation e.t.c.
Cyclotron hardware/software problem
Risk of increased exposure to ionizing radiation
Risk of Contamination
Risk of release of gaseous radioactive substances into the working environment

WHO: Personnel and competencies

Director
Radioisotope-production operators
Quality control operators
Responsible person for radiopharmaceuticals productions
Radiation protection officer
Quality assurance responsible person
Medical physicists
Cyclotron external services provider
RADIATION SAFETY DIRECTORATE

KEY OUTPUTS:What do we deliver

Radioisotope positron emitter manufactured and delivered
Radioisotope production report
Record of daily check conformity before starting irradiation
Cyclotron Logbook
Enriched water usage log
Weekly cyclotron check record
Target yield records
Record of beam performance and other checks
Record from clean, replacement and sampling of delivery tubes

HOW many: Performance indicators

Delivered activity according to Production Plan
Cyclotron performance

Type of Documents in PHI UI PET



Quality Manual
Site Master File

SOPs for production of radioisotope, RPs and QC
Analytical Methods, Protocols
Specifications
Validation documents

Batch Records: raw materials, intermediates, labeling, and packaging materials, production records/batch production and control records, laboratory control records, cleaning, sanitization and/or sterilization, deviation, investigation, stability testing, OOS, distribution



Quality Manual
Quality Policy

Internal audit program
Procedures and Work Instructions for all processes

Records and Forms: calibration, training, skills, experience and qualifications, design and development inputs and outputs, customer property, change control record, conformity of product/service, nonconforming outputs, results of internal audits, results of the management review, results of corrective actions, risk evaluations

QUANUM

Quality Manual
SOPs for primary (diagnosis and therapy) management and support processes
External/reference documents
Records: all indicators and parameters, non-conformances, preventive/corrective actions, customer (patients) satisfaction, risk evaluations; registrations of incidents and adverse reactions reporting systems, equipment inventory, QA/QC recordings, from meetings available for review

I
Policies

II
Procedures

III
Work Instructions
Analytical Methods
Protocols
Specifications

IV
Forms
Records

Hierarchical document system in PHI UI PET

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Процес	Реден на пр.	Сопственик на проц.	Тип на докум.	Наслов	Шифра	Изработил	Проверил	Одобрил	Верз.	Датум на издавање
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Производствени активности за [18F]флуорородеоксиглукоза раствор за инјекции	PR-08-01	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова Маја Чочевска Маја Величкоска	Ана Угринова	04	24-10-23
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Подготовка на касета за синтеза на [18F]FDG на Synthera V2	WI-08-04	Марија Атанасова Лазарева	Маја Чочевска	Катерина Колесова	01	28-05-21
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба, чистење и одржување на меѓупростори за пренос на материјали (МПМ)	WI-08-06	Марија Атанасова Лазарева	Маја Чочевска	Катерина Колесова	03	28-05-21
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба, одржување и чистење на модул за синтеза Synthera V2	WI-08-08	Марија Атанасова Лазарева	Маја Чочевска	Катерина Колесова	04	28-05-21
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Прием и управување со влезни материјали	PR-08-10	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова Маја Величкоска	Ана Угринова	03	29-12-23
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Примање нарачки и план за производство	PR-08-13	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева Катерина Колесова	Ана Угринова	04	25-09-23
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Одржување на хигиена во OPRRF од страна на оператори	WI-08-14	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	01	02-09-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Микробиолошки мониторинг на опрема и класифицирани просторим	WI-08-36	Катерина Колесова	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева	03	20.11.2023
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба и чистење на оловен кабинет MUSA-PC	WI-08-38	Јасмина Размоска	Марија Атанасова Лазарева Маја Чочевска	Катерина Колесова	02	05-09-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба и одржување на стерилизатор SteriClave 18 B	WI-08-42	Јасмина Размоска	Катерина Колесова	Катерина Колесова	02	01.09.2022
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба на автоклав DLOV-C	WI-08-43	Катерина Колесова	Јасмина Размоска	Катерина Колесова	02	02.09.2022
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба и одржување на заштити за шприц, заштитни контејнери и кутии за транспорт на радиоактивен материјал	WI-08-44	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева Сашо Николовски	Катерина Колесова	02	18-02-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба и чистење на модул за синтеза Methylator и CarbonSynthon	WI-08-48	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	Катерина Колесова	01	02-09-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Проверка, калибрација и превентивно одржување на модул за синтеза Synthera V2	WI-08-51	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева Катерина Колесова Златко Филиповски	Златко Филиповски	01	23-12-21
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Валидација на асептичен процес на производство на [18F]флуорородеоксиглукоза раствор за инјекции	PR-08-52	Марија Атанасова Лазарева	Марија Атанасова Лазарева	Ана Угринова	02	23-09-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Валидација на асептичен процес на производство на [18F]флуорородеоксиглукоза раствор за инјекции	WI-08-52	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	03	18-05-23
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Процедура за валидација на чистење на опрема за производство на [18F]FDG	PR-08-58	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	Ана Угринова	02	11-04-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба, одржување и чистење на оловниот кабинет BBS1-SY	WI-08-66	Маја Чочевска	Јасмина Размоска Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	02	15-02-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Употреба, одржување и чистење на оловниот кабинет BBS1	WI-08-69	Маја Чочевска	Марија Атанасова Лазарева	Катерина Колесова	02	15-02-22
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Процедура	Производствени активности за [18F]Натриум флуорид раствор за инјекции	PR-08-72	Марија Атанасова Лазарева	Маја Величкоска Катерина Колесова Маја Чочевска	Ана Угринова	01	06.04.2023
Производство на радиофармацевтици	08	Марија Атанасова Лазарева	Работно упатство	Упатство за синтеза и делење на дози на [18F]N-С	WI-08-75	Марија Атанасова Лазарева	Маја Чочевска Јасмина Размоска	Катерина Колесова	01	04.07.2023

GMP

ISO
9001:2015

QUANUM

Procedure for Management of Nonconformities

Контролирано
М.Ч.

	Управување со неусогласености		
	ЈЗУ УИ за ПЕТ		

	Име и презиме	Потпис	Датум
Изработил:	Маја Чочевска		05.12.2022
Проверил:	Маја Величковска		09.12.2022
Одобрил:	Ана Угринска		09.12.2022

1. ЦЕЛ

Со оваа процедура се утврдува идентификација, истрага, донесување корективни мерки и управување со неусогласености од процесите кои се дел од системот за квалитет во ЈЗУ УИ за ПЕТ.



Risk Management Procedure

Контролирана копија
М.Ч.

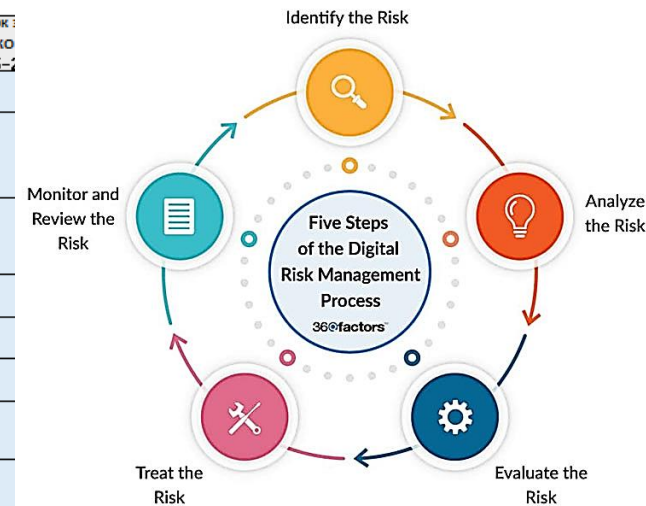
	Управување со ризици		
	ЈЗУ УИ за ПЕТ		

	Име и презиме	Потпис	Датум
Изработил:	Маја Чочевска		01.12.2022
Проверил:	Маја Величковска Катерина Колевска		09.12.2022
Одобрил:	Ана Угринска		09.12.2022

1. ЦЕЛ

Цел на оваа процедура е да го дефинира начинот на управување со ризици односно идентификација на ризик, анализа, проценка и контрола на ризиците поврзани со процесите кои се однесуваат на системот за управување со

Опис на ризикот	Процент	Датум на идентификација на ризикот	ОЦЕНКА НА РИЗИКОТ			Акција за ризик (мерки за надминување на висок и среден ризик)	Одговорност (лице/субјект)	Рок: ВИСОКО (15-25)
			Веројатност од настанување	Последица	Вкупно в x п			
Технички инсуфициентен преглед	09	15.02.2023	1	3	3	/	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Интерпретиран резултат на погрешно ID/пациент	09	15.02.2023	2	5	10	Пред интерпретација на резултат задолжително се прави проверка на ID, име и презиме на пациентот од прегледот/работната станица со името и презимето на пациентот од ПЕТ/КТ извештајот	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Погрешно компарација на актуелниот ПЕТ/КТ преглед со претходните прегледи	09	15.02.2023	2	4	8	Задолжителна проверка на датумите на претходните ПЕТ/КТ прегледи и нивна компарација со ПЕТ/КТ извештаите на пациентите достапни на МојТермин/мед.архива пред отпочнување со интерпретацијата	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Хардверски проблем со ПЕТ/КТ камера	09	15.02.2023	2	4	8	Превентивно одржување и сервисирање два пати годишно, следење на упатството за ПЕТ/КТ камерата	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Софтверски проблем со ПЕТ/КТ камера	09	15.02.2023	1	4	4	/	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Хардверски проблем со работната станица за процесирање на слики	09	15.02.2023	2	3	6	Доступен сервис и договор за сервисирање	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Ризик од човечки фактор/операторска грешка Паравенозна апликација на РФП	09	15.02.2023	3	3	9	Проверка на плодност на венска канила пред апликација на РФП со физиолошки р-р, Двојна проверка на канилата примарно од мед.сестра а после тоа од страна на технолог Двојна проверка од страна на два оператори на листата од автоматскиот инјектор. Задолжителна проверка од страна на рад.технолози на името и презимето на пациентот, времето на апликација и останати податоци од листата на пациенти како и задолжително идентификување на пациентот со повикување на истиот.	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	
Ризик од човечки фактор/операторска грешка Погрешна инјектирана доза од потребната за пациентот т.е погрешно внесен податок во листата од автоматскиот инјектор	09	15.02.2023	3	3	9	Консултација со мед. физичар за евентуална корекција на протоколите	Душица С.Тодорова Славко Тасевски	



CONCLUSION

