



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

IRSN
INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Fontenay-Aux-Roses, le 1er février 2021

Monsieur le Président de l'Autorité de sûreté nucléaire

AVIS IRSN N° 2021-00016

Objet : Demande d'expertise concernant l'utilisation de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visées diagnostique, théranostique ou thérapeutique.

Réf. : Lettre CODEP-DIS-2020-n°013841 du 21/04/2020

Par lettre citée en référence, l'ASN a demandé à l'IRSN d'établir un rapport d'expertise sur les perspectives d'utilisation clinique des nouveaux radionucléides en médecine nucléaire afin d'anticiper leur arrivée sur le marché français, et l'impact de ces évolutions en termes de radioprotection.

En effet, la médecine nucléaire connaît depuis quelques années une forte évolution dans le monde, tant dans ses applications diagnostiques que thérapeutiques. En particulier, l'arrivée attendue sur le marché de ¹⁷⁷Lu – PSMA – 617 pour le traitement du cancer de la prostate pourrait conduire à un plus large recours à la radiothérapie interne vectorisée et ouvrir la porte à d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

Le présent avis et le rapport d'expertise associé répondent aux deux premiers points de la demande de l'ASN, à savoir :

- réaliser une étude bibliographique des nouveaux radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme, rassemblant leurs différents vecteurs possibles et les données biocinétiques pertinentes pour des questions de radioprotection selon les applications diagnostiques ou thérapeutiques ;
- indiquer les perspectives d'utilisation clinique de ces nouveaux radionucléides dans les services de médecine nucléaire français.

Les deux autres points de la demande de l'ASN sont relatifs à la radioprotection des patients (planification individuelle du traitement) et à la radioprotection des professionnels travaillant dans les établissements de santé ou en dehors de ces établissements (gestion des effluents contaminés et des dépouilles radioactives). Ils feront l'objet d'un avis et d'un rapport d'expertise ultérieurs de l'IRSN.

MEMBRE DE
ETSON

1. DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX RADIONUCLÉIDES EN FRANCE : METHODE D'ETUDE ET FACTEURS D'INFLUENCE

L'étude menée par l'IRSN a porté sur les radionucléides prometteurs pour une utilisation clinique chez l'Homme en France.

En premier lieu, il convient de noter qu'en concertation avec l'ASN, les radionucléides ne présentant pas de caractère de nouveauté ont été exclus de l'étude menée par l'IRSN ; il s'agit de ceux utilisés en routine clinique en France depuis de nombreuses années, ou qui ne sont plus utilisés ; cette liste fait l'objet du tableau 1 de l'annexe du présent avis.

En second lieu, il convient de noter que deux techniques de thérapie qui s'apparentent à de la curiethérapie, mais incluant des problématiques proches de celles rencontrées en médecine nucléaire, ont récemment été développées. Il s'agit :

- de la thérapie AlphaDaRT¹ ; elle consiste à implanter, à l'intérieur des tumeurs cancéreuses, des grains de ²²⁴Ra. Par décroissance radioactive, les produits de filiation du ²²⁴Ra sont libérés et conduisent à une irradiation de la tumeur. Des études chez le petit animal montrent que les produits de filiation pourraient être distribués hors de la tumeur et éliminés par excrétion. Aussi, à la demande de l'ASN, cette application a été prise en compte dans l'étude dans la mesure où certains hôpitaux français envisagent de l'utiliser ;
- du dispositif médical Rhenium-SCT² ; utilisé en dermatologie pour les carcinomes basocellulaires, il utilise une source non scellée liquide de ¹⁸⁸Re déposée sur un film recouvrant la peau. Après le traitement, la source est retirée avec le film, il n'y a donc pas d'absorption du radionucléide dans l'organisme. Ainsi, cette application du ¹⁸⁸Re n'a pas été prise en compte dans l'étude.

Afin d'établir une liste ordonnée des radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme en France dans les années à venir, l'IRSN a consulté un certain nombre de parties prenantes au niveau français, européen et international, intervenant aux différentes étapes du développement et de l'utilisation d'un radionucléide en médecine nucléaire (production, radiochimie, mise sur le marché, commercialisation, utilisation clinique).

Les parties prenantes françaises qui ont été consultées sont :

- des pôles de compétitivité : MEDICEN en Ile-de-France et Atlanpole Biothérapies dans le Grand Ouest ;
- des groupements de recherche : le groupement d'intérêt public ARRONAX³, qui dispose d'un cyclotron de haute énergie et haute intensité et l'institut de recherche ILL (Institut Laue-Langevin) à Grenoble, qui dispose d'un réacteur nucléaire de recherche à haut flux ;
- le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, qui se dote actuellement d'une plateforme de radiothérapie interne vectorisée ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- les sociétés savantes professionnelles : la Société française de physique médicale (SFPM), la Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN) et la Société française de radiopharmacie (SoFRa).

¹ Diffusing Alpha-Emitters Radiation Therapy

² Skin Cancer Therapy

³ Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique

Les parties prenantes au niveau européen qui ont été consultées sont :

- le Pr Michael Lassmann, physicien médical en Allemagne et également Scientific Liaison Officer de la société européenne de médecine nucléaire EANM;
- l'association Nuclear Medicine Europe (NME) regroupant les sociétés industrielles européennes de la médecine nucléaire ;
- la société MEDraysintell, constituée d'experts internationaux dans les domaines de l'utilisation médicale des rayonnements ionisants, et en particulier en médecine nucléaire ;
- le réseau HERCA⁴ des autorités de radioprotection européennes, en particulier le Working Group Medical Applications – Work Package Nuclear Medicine.

Au niveau international, l'IRSN a échangé avec le Pr Giammarile, du département Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging Section, Division of Human Health, Department of Nuclear Sciences and Applications à l'AIEA⁵.

L'IRSN a par ailleurs mené une revue des recherches scientifiques effectuées sur les nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (ou les nouveaux DMIA⁶) depuis la production des radionucléides jusqu'à leur utilisation en routine clinique. Des facteurs et indicateurs ayant une influence sur leur développement aux différentes étapes ont été identifiés. Ils sont principalement au nombre de huit :

1. les caractéristiques physiques des radionucléides
2. la production des radionucléides et les coûts associés
3. la nature chimique des radionucléides
4. la synthèse des vecteurs
5. le nombre d'essais cliniques et le stade de développement du médicament radiopharmaceutique (ou DMIA)
6. le remboursement par l'Assurance maladie du médicament radiopharmaceutique
7. la concurrence des autres techniques thérapeutiques disponibles
8. les critères cliniques associés aux services de médecine nucléaire

Le tableau 2 de l'annexe du présent avis synthétise ces facteurs d'influence et indicateurs dans l'ordre chronologique du développement des radionucléides (facteurs n°1 à 3), des vecteurs (facteur n°4) ou des médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) (facteurs n°5 à 8) et explicite la signification de ces facteurs et le contexte dans lequel ils s'inscrivent.

⁴ Heads of European Radiological Protection Competent Authorities

⁵ Agence internationale de l'énergie atomique

⁶ dispositif médical implantable actif

2. RADIONUCLÉIDES ET VECTEURS LES PLUS PROMETTEURS POUR UNE UTILISATION CLINIQUE EN FRANCE DANS LES ANNEES A VENIR

Sur la base des auditions conduites auprès des parties prenantes et des facteurs d'influence et indicateurs identifiés, l'IRSN a établi une liste de radionucléides à visée diagnostique et à visée thérapeutique prometteurs et propose leur classement selon quatre catégories en fonction du caractère plus ou moins probable d'utilisation future chez l'Homme en France dans les services de médecine nucléaire.

Le tableau ci-après présente ce classement.

Utilisation	Radionucléides à visée <u>diagnostique</u>	Radionucléides à visée <u>thérapeutique</u>
1 : certaine	⁶⁸ Ga, ⁸² Rb	¹⁷⁷ Lu, ²²³ Ra
2 : très probable	⁶⁴ Cu, ⁸⁹ Zr	¹⁶⁶ Ho, ²²⁵ Ac
3 : probable	⁴³ Sc, ⁴⁴ Sc, ⁶² Cu, ^{117m} Sn, ¹²⁴ I	⁴⁷ Sc, ⁶⁷ Cu, ¹⁶¹ Tb, ¹⁸⁸ Re, ²¹¹ At, ²¹² Bi, ²¹² Pb, ²¹³ Bi, ²²⁷ Th
4 : peu probable	⁷⁵ Se, ¹⁵² Tb, ¹⁵⁵ Tb, ²⁰³ Pb	¹⁴⁹ Tb

La catégorie 1 regroupe des radionucléides pour lesquels un médicament radiopharmaceutique a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. La majorité des radionucléides des catégories 1 et 2 font l'objet d'un grand nombre d'essais cliniques dans le monde et en particulier en France.

Il convient de noter que l'appréciation sur la potentialité du développement de ces radionucléides varie parfois entre les interlocuteurs, du fait de leur domaine d'exercice (recherche/clinique) et des travaux qu'ils réalisent. En outre, diverses causes peuvent ralentir ou arrêter le développement et la diffusion d'un nouveau médicament radiopharmaceutique. Par le passé, des techniques jugées prometteuses (le Zevalin par exemple) n'ont pas rencontré le succès escompté. Aussi, le classement proposé ne saurait prédire, avec une certitude absolue, quels radionucléides arriveront sur le marché français, dans quel ordre et quel succès ils rencontreront.

Pour les radionucléides les plus prometteurs (catégories 1 et 2), des fiches spécifiques par radionucléide sont présentées dans le rapport d'expertise. Celles-ci répertorient les propriétés physiques, les données biocinétiques (biodistribution, rétention, élimination), et pour certains, les doses absorbées aux organes, la dose efficace et les débits de dose autour du patient. Par ailleurs, afin de préciser les propriétés des vecteurs qu'il est possible de coupler avec les nouveaux radionucléides identifiés, des fiches par vecteur pour quelques vecteurs les plus prometteurs sont également présentées dans le rapport d'expertise. Ces vecteurs sont classés en cinq familles selon la taille des molécules constitutives :

- les petites molécules : PSMA-611, PSMA-617 et FAPI-04 ;
- les peptides : DOTATATE, DOTATOC, SARTATE ;
- les anticorps monoclonaux : Cetuximab, Panitumumab et Lintuzumab ;
- les microparticules : microsphères d'¹⁶⁶Ho ;
- les autres macromolécules : le chitosane.

Par ailleurs, les investigations menées par l'IRSN concernant les données biocinétiques pertinentes au regard de la radioprotection ont montré que les données publiées disponibles ne sont pas toujours fiables ou sont parfois incomplètes selon le stade de développement d'un nouveau radionucléide. Ces données peuvent également présenter de fortes variations interindividuelles dans une même étude ou des différences entre les études. Pour les applications thérapeutiques, le manque de données suffisamment solides implique qu'il est difficile de prévoir précisément le nombre de jours d'hospitalisation qui pourrait être requis, patient par patient, afin d'optimiser la radioprotection.

En général, ces données biocinétiques sont généralement obtenues dans les services de médecine nucléaire, quelquefois en phase III des essais cliniques, mais le plus souvent après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament radiopharmaceutique. Leur recueil n'est pas une obligation réglementaire dans les dossiers de demande d'AMM réalisés par les laboratoires pharmaceutiques. Enfin, il convient de noter que ce manque de données biocinétiques peut conduire à des difficultés pour les premiers services de médecine nucléaire souhaitant utiliser un nouveau radionucléide, car ils ne disposent souvent pas de tous les éléments permettant de déterminer les dispositions de radioprotection à mettre en place, qui doivent par ailleurs être justifiées, auprès de l'ASN, dans la demande d'autorisation d'utiliser un nouveau radionucléide.

La suite de la présente étude menée par l'IRSN, objet des points 3 et 4 de la demande de l'ASN, concernera la radioprotection des patients (planification individuelle du traitement) et la radioprotection des professionnels travaillant dans les établissements de santé ou en dehors de ces établissements.

IRSN

Le Directeur général
Par délégation

Alain RANNOU
Directeur adjoint de la Santé

ANNEXE A L'AVIS IRSN N°2021-00016 DU 01/02/2021

Tableau 1 : Radionucléides utilisés en médecine nucléaire exclus de l'étude menée par l'IRSN

	Radionucléides utilisés en routine clinique en France depuis de nombreuses années	Radionucléides qui ne sont plus utilisés en France (arrêt de commercialisation)
Radionucléides à visée diagnostique	^{99m}Tc , ^{18}F , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{81m}Kr	^{133}Xe , ^{51}Cr
Radionucléides à visée thérapeutique	^{131}I , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{169}Er , ^{186}Re	^{89}Sr , ^{32}P

Tableau 2 : Synthèse des facteurs d'influence et indicateurs du développement et de l'utilisation d'un nouveau radionucléide en médecine nucléaire

Facteur ou indicateur	Signification/contexte
1. Caractéristiques physiques	La période radioactive et les émissions radioactives, y compris celles des descendants radioactifs éventuels, ont une influence sur l'intérêt d'un nouveau radionucléide.
2. Production des radionucléides et coûts associés	La méthode de production (réacteur de recherche <i>versus</i> cyclotron), les coûts des cibles à irradier, les coûts de purification (impuretés radionucléidiques) et les problématiques de gestion des déchets en cas de présence d'une impureté de demi-vie supérieure à 100 jours (par exemple, impureté de ^{177m}Lu dans le ^{177}Lu) ont une influence sur l'intérêt d'un nouveau radionucléide.
3. Nature chimique des radionucléides	Le marquage des vecteurs dépend de la nature du radionucléide (exemple : liaison covalente uniquement pour les halogènes). Un radionucléide dont la nature chimique permet le marquage d'un vecteur prometteur est de nature à favoriser son développement.
4. Synthèse des vecteurs	Les procédés de fabrication des vecteurs peuvent avoir des coûts associés très différents selon leur nature.
5. Nombre d'essais cliniques et stade de développement du médicament (ou DMIA)	Le nombre d'essais cliniques dans le monde, et plus particulièrement en Europe et en France, ainsi que le stade de développement peuvent indiquer si le médicament radiopharmaceutique (ou DMIA) en question présente de bonnes perspectives d'utilisation en France.
6. Remboursement par l'Assurance maladie du médicament radiopharmaceutique	Le remboursement d'un médicament radiopharmaceutique est lié à son prix et à son efficacité, qui doit avoir été démontrée lors des essais cliniques. Un médicament radiopharmaceutique non remboursé a très peu de chances d'être utilisé fréquemment en routine clinique.

7. Concurrence des autres techniques thérapeutiques disponibles	De nombreuses autres techniques thérapeutiques existent et entrent en concurrence avec la RIV ⁷ lors des réunions de concertation pluridisciplinaire au cours desquelles les stratégies thérapeutiques sont décidées. Mises à part les thérapies à l' ¹³¹ I pour la thyroïde, la RIV est très minoritaire et arrive souvent en dernière intention.
8. Critères cliniques au niveau des services de médecine nucléaire	<p>Plusieurs critères cliniques peuvent avoir une influence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des contraintes économiques pour l'acquisition de dispositifs onéreux (par exemple, les générateurs de ⁶⁸Ga qui, de plus, doivent être renouvelés fréquemment) ; - les taux d'occupation déjà élevés des imageurs TEP⁸ pour les indications de cancérologie, rendant difficile par exemple le développement de la TEP au ⁸²Rb en cardiologie ; - la durée d'hospitalisation requise et les contraintes particulières de radioprotection associées (chambres spécifiques, radioprotection des salles attenantes et systèmes de recueil et de gestion des effluents contaminés).

⁷ radiothérapie interne vectorisée

⁸ tomographie d'émission de positons