

<p style="text-align: center;">AVIS DU GPMED SUR LA REEVALUATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION DU LUTETIUM 177 EN MEDECINE NUCLEAIRE</p>
--

Vu la lettre de saisine de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) en date du 21 juillet 2016,
Vu le rapport établi par le groupe de travail issu du GPMED remis en mai 2017,

Dans sa lettre de saisine, le Directeur Général Adjoint de l'ASN a demandé au Président du GPMED que soient établies des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 (Lu-177) en médecine nucléaire, compte tenu de son intérêt médical important conduisant à son fort potentiel de développement dans cette discipline en vue de :

- réévaluer les enjeux de protection des travailleurs, du public et de l'environnement liés à l'utilisation du lutétium 177,
- proposer des recommandations de prise en charge des patients et de gestion des déchets et des effluents.

Compte tenu des perspectives au plan thérapeutique du Lu-177, le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce type de traitement pourrait significativement augmenter dans les années à venir.

Dans ce but, le GPMED a constitué un groupe de travail (GT) en octobre 2016 qui a remis en avril 2017 un rapport présenté et commenté lors de la séance du GPMED du 12 mai 2016. Aucun des experts n'avait déclaré de liens d'intérêts.

C'est ainsi que le GT s'est plus particulièrement interrogé sur les conditions d'administration du médicament radiopharmaceutique marqué au lutétium 177, d'hospitalisation du patient et la gestion des effluents et des déchets.

Tout en répondant à la demande de la saisine, le GT a cherché à généraliser ses recommandations afin de les étendre à de futures applications et/ou à d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

Les travaux du GT se sont appuyés sur des auditions d'utilisateurs de lutétium 177 (médecins nucléaires utilisateurs, radiopharmaciens, physiciens médicaux...), de sociétés savantes et d'associations professionnelles, de représentants des autorités suisses et belges de radioprotection et des fournisseurs des médicaments radiopharmaceutiques marqués au lutétium 177. A l'issue de ses travaux, le GT a formulé 11 recommandations.

Après examen de ces recommandations, le GPMED considère qu'elles répondent aux contraintes posées par l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques marqués au lutétium 177 et peuvent être étendues à d'autres médicaments radiopharmaceutiques. Ces recommandations ont été réparties en trois groupes concernant :

- Le médicament radiopharmaceutique (R4, R5, R6, R9, R11)
- La radioprotection des personnels, des patients et de leur entourage (R2, R3, R7)
- La gestion des déchets et des effluents (R1, R8, R10)

1. Les recommandations relatives au médicament radiopharmaceutique :

- R 4 : Demander au fournisseur de mettre à disposition des utilisateurs de Lutathera® plusieurs conditionnements d'activités différentes
Avec plusieurs conditionnements, il sera ainsi possible de manipuler des activités au plus près de celles prescrites pour un patient donné afin de limiter l'exposition du personnel lors de la préparation et l'injection du médicament radiopharmaceutique, et de limiter la manipulation de déchets supplémentaires.
- R 5 : Demander aux fournisseurs d'un nouveau médicament radiopharmaceutique (MRP) de préconiser les modalités d'administration
Il est important que le fournisseur préconise la modalité d'administration garantissant le bon déroulement de celle-ci de façon à limiter l'exposition des opérateurs et les risques de contamination en se fondant sur le retour d'expérience (REX) international. En l'absence de cette préconisation, le GPMED recommande que les sociétés scientifiques concernées se concertent pour analyser les REX national et international afin d'harmoniser les modalités d'injection, toujours dans l'optique d'améliorer la radioprotection des personnels.
- R 6 : Demander aux fournisseurs de proposer au plus vite une solution prête à l'emploi d'acides aminés adaptée à la protection rénale telle que préconisée dans le protocole d'utilisation thérapeutique, sans les inconvénients émétiques actuels, sources d'inconfort évident pour les patients et de multiplication des risques de contamination radioactive.
- R 9 : Inciter les fournisseurs à proposer aux utilisateurs un produit prêt à l'emploi marqué avec du Lu-177 présentant le plus faible taux d'impuretés possible.
Le GPMED constate qu'il existe aujourd'hui sur le marché deux produits qui ne sont pas totalement satisfaisants sur le plan de la radioprotection :
 - l'un prêt à l'emploi mais présentant un taux d'impuretés important
 - l'autre présentant une concentration d'impuretés inférieure, mais qui impose de réaliser un marquage d'un vecteur préalable à son utilisation au sein des unités de radiopharmacie dans les services de médecine nucléaire, marquage pouvant être à l'origine d'expositions supplémentaires pour le personnel.Dans ces conditions, le GPMED recommande que les autorités sanitaires et de radioprotection ainsi que les sociétés savantes concernées puissent appuyer cette incitation auprès des fournisseurs. De plus, en favorisant un tel produit, l'impact des rejets d'effluents radioactifs issus de son utilisation serait nettement abaissé (cf. le § 3).
- R 11 : Débuter une réflexion sur la radioprotection dès que l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est prévue, surtout à des fins de thérapie
Le GPMED recommande qu'une réflexion sur la radioprotection soit initiée au plus tôt lorsque l'utilisation d'un nouveau concept de médicament radiopharmaceutique est prévue, surtout à des fins de thérapie. À cette fin, le GPMED demande à être informé, via l'ASN, par l'ANSM et les sociétés savantes concernées le plus précocement possible, dès que l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est envisagé, et en tout état de cause avant les premières administrations aux patients.

2. Les recommandations relatives à la radioprotection des personnels, des patients et de leur entourage :

- R 2 : Fixer le critère de débit d'équivalent de dose ambiant retenu pour autoriser la sortie d'un patient hospitalisé à 20 µSv/h à 1 m.

Le GPMED constate que ce critère de sortie est le plus souvent retenu par les services de radiothérapie interne vectorisée. Cependant, le groupe HERCA propose un seuil de 40 µSv/h à 1 m, critère déjà utilisé pour la sortie des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie interne vectorisée (RIV) de 3,7 GBq d'iode 131.

La valeur de 20 µSv/h à 1 m pourrait être retenue après vérification de l'absence d'incidence de cette valeur sur les recommandations relatives à la gestion des déchets et des effluents radioactifs (cf. § 3).

- R 3 : Adapter l'information écrite délivrée au patient traité par radiothérapie interne vectorisée (RIV) aux enjeux de radioprotection

Le GPMED recommande que l'information écrite délivrée au patient traité par RIV – telle qu'elle est prévue dans l'arrêté du 21 janvier 2004 - soit adaptée aux enjeux de radioprotection. Il rappelle que la réglementation demande que soit précisée la durée de restriction des contacts avec leur entourage (conjoint, enfants...).

Dans le cas du Lutathera^{®1}, le GPMED recommande que ces restrictions s'appliquent au maximum durant les 24 heures suivant la sortie du patient, dans l'attente de la publication des recommandations des sociétés savantes concernées.

- R 7 : Faire précéder toute nouvelle technique de RIV – en particulier celle mettant en œuvre le Lu-177 - dans un service de médecine nucléaire d'une formation en radioprotection et aux tâches à réaliser, adaptée à tous les personnels concernés – y compris ceux des unités d'hospitalisation.

Le GPMED considère que le fournisseur du médicament radiopharmaceutique devrait participer à cette formation notamment pour préciser les modalités d'administration préconisées.

3. Les recommandations relatives à la gestion des déchets et des effluents radioactifs :

- R 1 : Utiliser un dispositif de cuves de stockage pour recueillir les urines éliminées suite à un traitement par Lutathera[®]

Le GPMED recommande que tout service de médecine nucléaire envisageant la mise en œuvre de traitements par Lutathera[®] (ou tout autre éventuel médicament radiopharmaceutique marqué au Lu-177 bénéficiant dans l'avenir d'une ATU ou d'une AMM en France) recueille les urines dans un dispositif de cuves de décroissance permettant de collecter au moins 80 % de l'activité administrée de Lu-177, ce qui s'inscrit d'ailleurs dans le cadre réglementaire en vigueur. Le dispositif de recueil des urines par cuves de décroissance permet en effet la plus grande réduction

¹ Le Lutathera[®] est actuellement le seul MRP marqué au Lu-177 bénéficiant d'une AMM européenne (29 septembre 2017).

et la meilleure maîtrise de l'activité rejetée. Il doit être privilégié à tout autre système, y compris la fosse septique qui n'est pas adaptée pour des effluents provenant d'une pratique thérapeutique et présentant une période radioactive de plusieurs jours.

Par référence aux dispositions applicables au rejet d'iode 131, le service de médecine nucléaire devra s'assurer que cette nouvelle activité de RIV permet de respecter la valeur de 100 Bq/L en sortie de cuves, en tenant compte de tous les radionucléides administrés à des fins thérapeutiques (hors impuretés).

Enfin, le GPMED recommande que le service de médecine nucléaire réalise une mise à jour de son étude d'impact des rejets d'effluents liquides radioactifs pour vérifier que l'exposition des travailleurs du réseau d'assainissement et des stations d'épuration reste significativement inférieure à 1 mSv par an. Dans ce but, il pourra s'appuyer sur l'outil CIDDRE développé par l'IRSN.

Cette étude devra être réactualisée dès lors que le nombre de patients traités par un service serait amené à croître de façon significative.

- R 8 : Gérer les déchets de radionucléides présentant des impuretés de période supérieure à 100 jours selon les mêmes critères que ceux de période inférieure à 100 jours

Le GPMED considère que, d'une façon générale, la gestion des déchets produits par la médecine nucléaire présente des enjeux de radioprotection réduits permettant de simplifier leurs modalités de gestion en s'affranchissant notamment de leur prise en charge par l'ANDRA dès lors notamment qu'ils contiennent des impuretés de plus de 100 jours de période.

Dans ces conditions et dans le cas des déchets marqués par du Lu-177, le GPMED recommande d'autoriser la gestion des fonds de flacon et ceux non utilisés par décroissance des impuretés de période supérieure à 100 jours en appliquant les mêmes critères d'évacuation que pour les radionucléides de période inférieure à 100 jours : stockage pendant au moins 10 périodes et élimination lorsque la mesure du débit d'équivalent de dose ambiant au contact des déchets est inférieure à 2 fois le bruit de fond. Le GPMED note que cette gestion sera d'autant plus simple que le taux d'impuretés est le plus faible possible (cf. recommandation R9).

En ce qui concerne tous les autres déchets contaminés par le Lu-177 présentant un risque biologique associé, le GPMED recommande leur gestion sur la base de la seule période du Lu-177.

La mise en œuvre de cette mesure qu'il conviendrait d'étendre à tous les médicaments radiopharmaceutiques présentant des impuretés de période supérieure à 100 jours doit être précédée d'une révision de la décision ASN 2008-DC-0095 du 29 janvier 2008², révision que le GPMED recommande particulièrement (cf. la recommandation R 10 ci-après).

- R 10 : Réviser la réglementation notamment en ce qui concerne l'élimination des déchets de médecine nucléaire,

En se fondant sur le principe de la réponse graduée aux enjeux de radioprotection, l'expérience acquise dans la gestion des déchets et effluents radioactifs produits par

² Décision ASN fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique

la médecine nucléaire (diagnostic et thérapie) et l'apparition de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques, le GPMED considère qu'une révision de la décision ASN 2008-DC-0095 du 29 janvier 2008 est désormais pertinente.

Cette révision devrait porter d'une part, sur les déchets solides et les modalités de leur libération (en particulier pour revoir le cas des impuretés présentant une période radioactive supérieure à 100 jours) et, d'autre part, sur les valeurs limites d'activité volumique des effluents.

En outre, cette révision concernant les dispositions applicables aux déchets et effluents produits par la médecine nucléaire, doit s'accompagner de la définition de critères pour autoriser la sortie des patients ayant bénéficié un traitement par radiothérapie interne vectorisée (cf. §2, R2). Ces critères sont à fonder sur la durée d'hospitalisation de ces patients et la valeur du débit de dose mesuré à leur contact.

Les réflexions initiant ces révisions sont à conduire en s'appuyant sur les valeurs et les recommandations figurant dans les BSS de l'AIEA et les propositions d'HERCA.

Le GPMED est pour sa part prêt à participer à ces réflexions.