

DIRECTION DES RAYONNEMENTS  
IONISANTS ET DE LA SANTÉ

CODEP-DIS-N°2012-039143

Affaire suivie par : Anne JEGOUZO

Tél : 01 40 19 87 10

Fax : 01 40 19 87 70

Mel : anne.jegouzo@asn.fr

Paris, le 25 JUL. 2012

Monsieur le Président  
Société française de médecine nucléaire et  
d'imagerie moléculaire  
Centre Antoine Béclère  
45 rue des Saints Pères  
75270 PARIS cedex 6

**Objet :** Nouvelles modalités d'autorisation d'utiliser des radionucléides à des fins de recherche biomédicale

**PJ :** Procédure d'autorisation de détention et d'utilisation des sources scellées et non scellées dans le cadre de la recherche biomédicale en médecine nucléaire par l'Autorité de Sûreté Nucléaire

Monsieur le Président,

J'ai l'honneur de vous informer que le nouveau formulaire « Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de sources scellées et non scellées pour une activité de médecine nucléaire et/ou de biologie médicale incluant la recherche biomédicale » référencé AUTO/MED/MEDNU va être mis en ligne prochainement sur le site Internet de l'ASN. Ce document a fait l'objet de plusieurs échanges avec votre société savante, dont la dernière est une consultation par messagerie en date du 6 juillet 2012. Vous avez apporté vos commentaires le 12 juillet 2012, qui ont été pris en compte pour la plupart.

Afin de tenir compte des délais de constitution des dossiers par les services qui peuvent être amenés à télécharger les formulaires très en amont du dépôt du dossier, une période transitoire de 3 mois après la date de publication sur le site Internet de l'ASN va être appliquée.

Le nouveau formulaire intègre les principes de prise en charge par l'ASN des demandes d'autorisation pour la recherche biomédicale. Un document explicitant le contexte et la marche à suivre destiné aux services mettant en œuvre des recherches biomédicales a été élaboré (cf. pièce jointe). Il expose notamment l'utilisation de la nouvelle « fiche d'information à transmettre à l'ASN pour la mise en œuvre d'une recherche biomédicale en médecine nucléaire sans modification des conditions de radioprotection de l'installation » (cf. annexe).

La mise en ligne du formulaire sur le site Internet de l'ASN va faire l'objet d'une information à tous les services de médecine nucléaire par les divisions territoriales compétentes de l'ASN. La date jusqu'à laquelle l'utilisation de l'ancienne version est tolérée sera précisée. Au-delà de cette date, seul le nouveau formulaire sera recevable. Le document explicitant le contexte et la marche à suivre destiné aux services mettant en œuvre des recherches biomédicales sera également fourni.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations distinguées.

**Le Directeur Général Adjoint  
de l'Autorité de Sûreté Nucléaire**



**Jean-Luc LACHAUME**

Copies internes :  
DIS : CH, CM, TK

## PROCEDURE D'AUTORISATION DE DETENTION ET D'UTILISATION DES SOURCES SCHELLES ET NON SCHELLES DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE EN MEDECINE NUCLEAIRE PAR L'AUTORITE DE SURETE NUCLEAIRE

### I. Objet

En application de l'article R. 1333-24 du code de la santé publique, l'utilisation de radionucléides à des fins de recherche biomédicale<sup>1</sup> est soumise à autorisation. Or, à ce jour, si certains services de médecine nucléaire ont obtenu des autorisations ponctuelles de l'ASN pour participer à des protocoles, de nombreux services participent à des recherches biomédicales, sans que leur autorisation n'indique formellement s'ils peuvent le faire ou non.

Afin de préciser l'application de l'article R. 1333-24 du code de la santé publique concernant la recherche biomédicale en médecine nucléaire, l'ASN a établi une procédure d'autorisation. Elle a pour ambition d'établir un système :

- ❑ **clair** : tout service de médecine nucléaire désirant participer à un protocole de recherche biomédicale, doit détenir une autorisation générique mentionnant explicitement la recherche biomédicale. Si ce n'est pas le cas, une modification de l'autorisation existante doit être demandée ;
- ❑ **souple** : l'investissement des utilisateurs de radionucléides et de l'ASN doit être proportionnel à l'enjeu de radioprotection présenté par un essai clinique ;
- ❑ **responsabilisant les acteurs de la recherche biomédicale** : tous les services de médecine nucléaire participant à des recherches biomédicales doivent être en mesure d'évaluer les risques inhérents à une nouvelle application ;
- ❑ **permettant à l'ASN de mieux appréhender la recherche biomédicale** : à ce jour, l'ASN ne dispose pas d'une vision exhaustive des recherches biomédicales réalisées dans les services de médecine nucléaire.

Après avoir rappelé le contexte de la radioprotection en matière de recherche biomédicale, la présente note expose la procédure retenue.

### II. Radioprotection en recherche biomédicale

Deux niveaux de radioprotection sont à distinguer en matière d'utilisation des radionucléides à des fins de recherche biomédicale :

#### 2.1- La radioprotection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale

La radioprotection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale est encadrée par le protocole de recherche et ne diffère donc pas, pour un même essai, d'un centre investigateur à l'autre (sous réserve d'une mise en œuvre correcte du protocole).

---

<sup>1</sup> Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (article L. 1121-1 du code de la santé publique)

Sur le plan réglementaire, l'article R. 1333-65 du code de la santé publique prévoit que « *Lorsqu'une exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales ne présente pas d'avantage médical direct pour la personne exposée, en particulier lors des expositions effectuées dans le cadre de la recherche biomédicale, le médecin réalisant l'acte doit accorder une attention particulière à la justification et à l'optimisation de celui-ci, en déterminant notamment une dose maximale de rayonnement. Une mention relative à l'utilisation des rayonnements ionisants et à cette contrainte de dose doit figurer dans le document d'information prévu par l'article L. 1122-1.[...]* ».

En pratique, la note d'information de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que le protocole qui fixe la contrainte de dose, sont établis par le promoteur de la recherche. Ces éléments sont étudiés par le comité de protection des personnes (CPP) et par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lors de l'instruction du dossier qui leur est présenté par le promoteur. L'avis favorable d'un CPP valide donc la contrainte de dose et la note d'information. S'agissant des investigateurs, leur marge de manœuvre est déterminée par le protocole de recherche qu'ils sont tenus de respecter impérativement, elle est donc en général très limitée.

De façon générale, la justification des expositions repose sur le protocole (validé par le CPP). L'optimisation par le médecin réalisateur n'est possible que si le protocole laisse des marges de manœuvre suffisantes. Par exemple, dans le cas de la médecine nucléaire, il pourra choisir l'activité la plus adaptée à la caméra si le protocole définit une fourchette d'activité à injecter.

La radioprotection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale étant étudiée par le CPP et secondairement par l'ANSM, l'instruction des dossiers de demande d'autorisation relatifs à l'utilisation de radionucléides à des fins de recherche biomédicale par l'ASN ne porte pas sur cette problématique à ce jour.

## **2.2- La radioprotection des travailleurs, du public et la protection de l'environnement**

La radioprotection des travailleurs, du public et la protection de l'environnement (déchets et effluents) sont dépendantes de la mise en œuvre opérationnelle du protocole par chaque centre investigateur. En effet, les protocoles décrivent en détail les expérimentations médicales qui doivent être réalisées mais n'abordent pas ou peu les aspects pratiques concernant la radioprotection des travailleurs, du public et la protection de l'environnement. Dans le cadre des procédures administratives encadrant les recherches biomédicales nécessitant l'emploi de radionucléides, seule l'ASN est compétente pour se prononcer sur ces thèmes.

Lors de l'instruction d'un dossier de demande d'autorisation relatif à l'utilisation de radionucléides à des fins de recherche biomédicale, l'ASN s'assurera de la prise en compte par chaque investigateur des aspects de radioprotection des travailleurs, du public et de protection de l'environnement.

## **III. Procédure d'autorisation des recherches biomédicales en médecine nucléaire**

### **3.1- Condition préalable**

Le titulaire doit détenir une **autorisation générique** pour mettre en œuvre des recherches biomédicales. Si tel n'est pas le cas, la modification de l'autorisation existante sera demandée par le médecin nucléaire titulaire au moyen du seul formulaire « standard » de demande d'autorisation (MED/MN/05 et prochainement AUTO/MED/MEDNU) en cochant la case correspondante. Il n'y a pas de pièce particulière à fournir pour obtenir l'autorisation générique. Les pièces à fournir sont relatives à chaque protocole (cf. §3.2 ci-dessous).

Par ailleurs, le fournisseur du produit émettant des rayonnements ionisants doit également obtenir une autorisation de l'ASN de son côté pour la distribution et éventuellement l'importation.

### **3.2- Mise en œuvre des protocoles**

Les dossiers de demande d'autorisation relatifs à la détention et à l'utilisation de radionucléides à des fins de recherche biomédicale seront limités aux champs de la radioprotection des travailleurs et de la protection de l'environnement (déchets, effluents).

Il apparaît que la majorité des essais cliniques auxquels participent des services de médecine nucléaire font appel à des techniques courantes et ne conduisent pas à une modification des conditions de radioprotection habituelles.

Afin que les efforts des services de médecine nucléaire et de l'ASN soient concentrés sur les dossiers présentant de véritables enjeux de radioprotection, il est proposé d'adopter un système distinguant deux grands types de recherches biomédicales :

#### **1<sup>er</sup> cas :**

***La recherche biomédicale met en œuvre des sources déjà utilisées dans l'installation sans que leur utilisation ne modifie les conditions de radioprotection habituelles de l'installation.***

Peuvent être notamment incluses dans cette catégorie :

- les recherches réalisées au moyen d'un médicament radiopharmaceutique habituellement utilisé sans qu'il soit l'objet de la recherche (utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- les recherches visant à une extension d'indication par rapport aux termes de l'AMM d'un médicament radiopharmaceutique ;
- les recherches sur des nouveaux traceurs comportant un radionucléide déjà utilisé, sans modification substantielle des conditions habituelles d'emploi (ex : recherche sur de nouveaux traceurs fluorés si les activités utilisées sont voisines de celles du FDG et s'ils sont livrés prêts à l'emploi).

**L'autorisation générique** sera complétée, pour chacune des recherches biomédicales (ne remettant pas en cause les conditions habituelles de radioprotection), d'une **information de l'ASN au moyen de la fiche jointe en annexe** avant le début de l'essai. Cette fiche a deux objectifs principaux pour l'ASN :

- responsabiliser les utilisateurs de radionucléides : le remplissage de la fiche conduit à réaliser une analyse – très simplifiée – de la radioprotection de l'essai avec un engagement conjoint du titulaire de l'autorisation et de la personne compétente en radioprotection ;
- obtenir des informations sur les recherches biomédicales réalisées en France : essais, investigateurs, promoteurs...

La recherche biomédicale pourra être mise en œuvre dès lors que la fiche a été envoyée sans attendre de réponse de l'ASN. Cependant, l'ASN se réservera le droit de demander la transmission d'éléments d'information complémentaires, ou le dépôt d'un dossier de demande d'autorisation spécifique, si elle juge que l'essai concerné conduit à une remise en cause des conditions habituelles de radioprotection de l'installation.

#### **2<sup>e</sup> cas :**

***La mise en œuvre du protocole de recherche conduit à une modification des conditions de radioprotection habituelles de l'installation***

Peuvent être notamment incluses dans cette catégorie :

- les recherches réalisées au moyen d'un radionucléide non utilisé précédemment (ex : émetteurs alpha en thérapie, nouveaux émetteurs de positons en TEP...);
- les recherches réalisées au moyen d'un radionucléide déjà utilisé, mais dans des conditions de radioprotection notablement modifiées (ex : recherches sur l'utilisation du Zevalin® avant l'obtention de son AMM en 2004, microsphères avec <sup>90</sup>Y...).

Dans ce cas, l'autorisation générique sera complétée d'autorisations spécifiques qui seront délivrées pour chaque protocole de ce type. Les demandes seront constituées à partir du formulaire « standard » de demande d'autorisation (MED/MN/05 et prochainement AUTO/MED/MEDNU), accompagné des pièces mentionnées à la rubrique « recherche biomédicale ».

L'instruction peut débiter dès que les services ont transmis les informations aux divisions, sans attendre que le CPP ait formulé son avis et que l'ANSM ait délivré son autorisation. Cependant, l'autorisation de l'ASN ne peut être délivrée qu'après obtention de l'avis favorable du CPP et délivrance de l'autorisation de l'ANSM, du fait que l'ASN se fonde sur ces documents pour la justification de l'essai.

En tout état de cause, il sera nécessaire que l'établissement (titulaire de l'autorisation, médecins, PCR, PSRPM...) mène une réflexion sur les dispositions spécifiques de radioprotection qui devront être mises en œuvre. Elle se traduira par une note décrivant les précautions particulières de radioprotection mises en œuvre et les justifiant au regard du risque présenté par l'essai. **Cette note sera la pièce majeure du dossier lors de son instruction par l'ASN.**

FICHE D'INFORMATION DE L'ASN DE LA MISE EN ŒUVRE  
D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE (ESSAI CLINIQUE) EN MÉDECINE NUCLÉAIRE  
SANS MODIFICATION DES CONDITIONS DE RADIOPROTECTION DE L'INSTALLATION

*Cette fiche est à utiliser pour informer l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) de la mise en œuvre d'une recherche biomédicale (essai clinique) ne modifiant pas les conditions habituelles de radioprotection du service de médecine nucléaire, dans le cadre d'une autorisation d'utilisation de radionucléides incluant ce type de recherche.*

*Pour obtenir cette autorisation en recherche biomédicale, contacter la division de l'ASN territorialement compétente.*

*Toute recherche modifiant les conditions habituelles de radioprotection (nouveau radionucléide, activité utilisée augmentée, modes de préparation ou d'administration différents...) doit faire l'objet d'une demande d'autorisation particulière.*

**Titulaire de l'autorisation d'utilisation de radionucléides**

Nom : ..... Prénom : .....

**Etablissement**

Dénomination ou raison sociale de l'établissement : .....

**Autorisation en vigueur couvrant le fonctionnement normal du service de médecine nucléaire**

Référence : ..... Date : .....

Date d'échéance : .....

**Essai clinique**

Titre de l'essai clinique : .....

.....

.....

Référence promoteur de l'essai : .....

Recherche multicentrique ?  oui  non

Nom et coordonnées du promoteur : .....

.....

Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur : .....

.....

Avis favorable du Comité de protection des personnes ?  oui  non  instruction en cours

Autorisation d'essai clinique de l'ANSM ?  oui  non  instruction en cours

**Type d'essai :**

recherche sur un nouveau médicament radiopharmaceutique

extension d'une AMM d'un médicament radiopharmaceutique

recherche sur un médicament non radiopharmaceutique

autre (préciser) : .....

Objectif principal de l'essai : .....

.....

.....

Date prévisionnelle de début des inclusions : .....

Durée prévisionnelle de l'essai : .....

Nombre prévisionnel de personnes à inclure par le service : .....

Autre acte de médecine nucléaire couramment pratiqué dans le service présentant des contraintes de radioprotection équivalentes : .....

Nombre de patients concernés par cet autre acte couramment pratiqué (par an, mois, semaine...) .....

Différence(s) entre le protocole et cet autre acte couramment pratiqué : .....

### Médicament radiopharmaceutique ou dispositif médical (DM)

Nom du médicament radiopharmaceutique ou du DM : .....

Médicament radiopharmaceutique disposant déjà d'une AMM ou DM déjà marqué CE :  oui  non

Médicament radiopharmaceutique ou DM déjà utilisé par le service (hors recherche biomédicale) :  oui  non

Nom et coordonnées du fournisseur : .....

Radionucléide : .....

Activité maximale manipulée : .....

Activité maximale administrée : .....

Utilisation dans les conditions de l'AMM ou du marquage CE :  oui  non

Administration :  injection intra-veineuse bolus  injection intra-veineuse lente  inhalation  ingestion  
 autre (ex : intra-artérielles, intra-thécales) : .....

Préparation :

médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi

reconstitution (type <sup>99m</sup>Tc-trousse)

préparation (type marquage d'anticorps, de peptides, à visée thérapeutique par exemple)

autre (préciser) : .....

### Engagement du médecin nucléaire, titulaire de l'autorisation

En cochant cette case, le titulaire atteste que :

- la mise en œuvre du protocole ne conduit pas à une modification des conditions habituelles de radioprotection du service de médecine nucléaire mentionné ci-dessus ;

- l'évaluation des risques et l'analyse des postes ont été réalisées pour les travailleurs impliqués dans le protocole de recherche ;

- les éléments mentionnés sur ce formulaire sont exacts.

Fait à ....., le .....

**Le médecin nucléaire, titulaire de l'autorisation**  
(nom, prénom, signature)

**La personne compétente en radioprotection**  
(nom, prénom, visa)